

MÉMOIRES ORIGINAUX

L'ÉLÉMENT PÉRIPHÉRIQUE DE LA DOULEUR

PAR

A. BAUDOUIN ⁽¹⁾

La douleur est un *fait psychologique*, un état de conscience du type affectif. Son essence nous est tout à fait inconnue. Mais cette réaction psychique est liée à une série de perturbations anatomiques et physiologiques qui lui servent de substratum et que nous pouvons nous efforcer de préciser. Ces perturbations se propagent de la périphérie vers les niveaux les plus élevés des centres nerveux. A quel niveau le fait psychologique va-t-il se superposer aux faits physiologiques ? On admet communément que c'est dans le thalamus (couche optique) ou plutôt dans l'ensemble fonctionnel formé par le thalamus et la corticalité cérébrale. Inutile de dire que nous ignorons tout du mécanisme de cette superposition et que toute discussion à ce sujet ne serait jusqu'ici que pure métaphysique.

Limitons-nous donc à l'étude des conditions physiologiques

⁽¹⁾ Le Dr Robert MONOD a bien voulu me demander pour *Anesthésie et Analgésie*, un chapitre du rapport présenté par mon ami H. SCHAEFFER et moi-même à la XVI^e Réunion Neurologique Internationale (*Revue Neurologique*, t. 68, n° 1, juillet 1937), sur la Physiologie et la Pathologie générale de la Douleur.

Heureux de déférer à cette demande nous avons choisi le chapitre qui traite des *Stimuli et appareils d'excitation*, en le faisant précéder, pour plus de clarté, de brèves considérations générales.

de la douleur. Il s'agit, comme nous l'avons dit, d'une série de perturbations qui naissent *loco dolenti* et se propagent jusqu'à l'ensemble très complexe formé par la couche optique et le cortex. Ce qui se produit à ce niveau élevé (couche optique et cortex) sera pour nous *l'élément central de la douleur* ; tout le reste sera *l'élément périphérique*.

Quelle est la part de l'élément périphérique et de l'élément central dans la genèse de la douleur ? Il semble que cette part soit fort variable suivant les cas et qu'il y ait toute une chaîne de faits reliant les cas où l'élément périphérique est presque tout, à ceux où il n'est presque rien.

Supposons d'abord que l'on fasse l'excitation électrique d'un tronc nerveux. On pourra provoquer une douleur fort vive, mais qui, dans une certaine mesure, se réglera sur l'intensité du courant et prendra fin dès que le courant cessera d'être appliqué. On pourrait prendre comme second exemple, parmi beaucoup d'autres, la douleur obstétricale. Assurément il y a de grandes différences individuelles : il n'empêche que, dans la règle, il s'agit d'une douleur qui va croissant jusqu'à la période d'expulsion et cesse brusquement dès la naissance de l'enfant. Il semble que, dans ces cas, le mécanisme central ne fasse qu'enregistrer ce qui se passe à la périphérie sans y ajouter grand'chose. Il se comportera à peu près comme le mécanisme central de la vision qui enregistre simplement ce qui frappe la rétine.

À l'autre extrémité de la chaîne, prenons ce qui est appelé l'« algie psychique ». Là, on a affaire à des malades se plaignant de douleurs qu'ils déclarent très vives et très rebelles et chez lesquels l'examen le plus minutieux est impuissant à déceler la cause de cette souffrance. Qu'il y ait ou non dans ces cas, une « épine irritative », il est hors de doute que la réaction des centres l'emporte — et de beaucoup — sur l'action de ce stimulus hypothétique. Ici le sujet peut se comparer à un malade mental, à un halluciné qui voit ou qui entend ce qui n'a aucune existence réelle.

Il serait donc très important, en présence d'un malade qui

souffre, de pouvoir estimer le rapport de l'élément central à l'élément périphérique. Il y a des cas — et fréquents — où ce n'est malheureusement pas facile.

*
* *

Nous nous bornerons, dans cet exposé sur l'élément périphérique de la douleur, à en étudier les *Stimuli et appareils d'excitation*.

Nous les envisagerons d'abord au niveau de la peau : c'est l'étude de la douleur cutanée expérimentale, objet favori des psycho-physiologistes. Nous étudierons ensuite, en choisissant quelques types, les douleurs plus proprement médicales.

1^o LA DOULEUR CUTANÉE EXPÉRIMENTALE

Nous retiendrons uniquement la douleur créée artificiellement par l'expérimentateur en appliquant sur la peau ou les muqueuses accessibles des stimuli variés ; il ne sera pas question de la douleur qui peut naître spontanément au cours des maladies de la peau.

Il va de soi que l'on a fait de tout temps l'étude de cette sensibilité douloureuse du tégument. Elle fait partie intégrante de tout examen neurologique soigneux et permet de constater des symptômes de grande valeur, hyperalgésie, hypoalgésie, analgésie. L'étude des autres sensibilités n'est pas davantage négligée par le clinicien : elle a permis de déceler des syndromes bien connus, comme par exemple celui de l'anesthésie douloureuse.

Ce qui caractérise les recherches modernes, c'est qu'elles ont tenté de faire passer du qualitatif au quantitatif l'étude des réactions du tégument aux diverses excitations.

Les stimuli douloureux qui peuvent être appliqués à la peau sont multiples : piquûre, brûlure, excitation électrique. Nous ajouterons avec PIÉRON qu'il y a lieu de faire intervenir un autre

type de douleur cutanée, celui du pincement, dont les caractères sont différents des autres. Il n'en est pas moins vrai que le stimulus douloureux le plus communément appliqué est celui de la piqure ; c'est avec lui que les recherches les plus nombreuses ont été faites.

Au niveau de la peau, les appareils d'excitation sur lesquels s'exercent les stimuli portent le nom de « récepteurs cutanés ». Ils ont été l'objet de très nombreuses études et de discussions passionnées.

Les recherches de BLIX, de GOLDSCHIEDER, de DONALDSON, ont montré que la surface de la peau représente une mosaïque de points étroitement juxtaposés et intimement mélangés : points de tact (également dits de pression), points de chaud et points de froid. L'excitation faible de très petites surfaces cutanées montre en effet l'existence de points où l'une de ces trois sensations est perçue électivement à l'exclusion des deux autres. Il y a donc des points de tact assez denses, des points de chaud, beaucoup plus disséminés, et des points de froid, de densité intermédiaire. Conformément à la loi de l'énergie spécifique, le même récepteur donne toujours la même réponse sensitive, quelle que soit la nature de l'excitant employé. La faradisation unipolaire, l'application d'une pointe chaude ou froide sur le même point spécifique donneront toujours la même sensation, qu'elle soit de contact, de chaud ou de froid.

Les choses en étaient là quand, vers 1891, les recherches de von FREY pratiquées avec des pointes végétales particulièrement acérées (aiguillons de cactus), lui montrèrent l'existence d'une quatrième sorte de points sensibles, celle des points de douleur (*Schmerzpunkte*) : ils ne seraient capables d'enregistrer que les sensations douloureuses. D'après von FREY, ils seraient plus denses que les trois variétés déjà décrites.

C'est la distinction des points de tact et des points de douleur qui a créé entre GOLDSCHIEDER et von FREY une controverse célebre, qui leur a survécu et qui n'est pas encore close. Dans l'opuscule où il a résumé ses idées et ses travaux sur la douleur, GOLDS-

CHEIDER ⁽¹⁾ affirme qu'il a constaté — et avant von FREY — qu'il existe des points du tégument où la sensation de douleur est déclenchée plus facilement que dans d'autres : mais voici où il se sépare de son contradicteur : 1^o pour lui, l'excitation suffisamment forte des points de tact donne de la douleur, ce que nie von FREY ; 2^o pour lui, l'excitation suffisamment faible des points de douleur donne une sensation de contact : pour von FREY, au contraire, la sensation est d'emblée douloureuse dès qu'un seuil de sensation a été franchi ; 3^o pour von FREY des nerfs spécifiques de douleur correspondent aux points spécifiques de douleur, et cela GOLDSCHIEDER ne l'admet pas.

Nous aurons plus loin l'occasion de revenir sur cette querelle. On pourrait penser qu'elle porte — c'est le cas de le dire — sur des pointes d'aiguille, si elle ne posait les questions importantes de la spécificité des récepteurs et de conducteurs de nos sensations.

Nous allons brièvement passer en revue les principaux arguments qui étayent cette conception de la dissociation des quatre systèmes récepteurs. Ils peuvent se ranger sous plusieurs chefs tirés de l'étude de la sensibilité cutanée du sujet normal et de l'existence de diverses dissociations expérimentales et chirurgicales.

Etude de la sensibilité cutanée. — Il va de soi que les techniques mises en œuvre sont plus complexes que la méthode employée dans les examens neurologiques courants. Il s'agit ici de mesurer des seuils au moyen des divers esthésiomètres. C'est un travail très délicat qui, pour avoir quelque valeur, exige chez l'observateur beaucoup d'habitude et de soin, et beaucoup de bonne volonté et d'attention chez l'observé. Il faut reconnaître que, par le temps et l'entraînement qu'il exige, cet examen n'est guère à la portée de la plupart des cliniciens.

Même entre les mains de psycho-physiologistes qualifiés, les

(1) GOLDSCHIEDER : *Das Schmerzproblem*, Berlin, 1920, Springer, édit.

résultats ne sont pas toujours d'interprétation facile. Par exemple, en répétant les expériences de GOLDSCHIEDER et de von FREY, certains observateurs ont parlé d'une sensation de « contact piquant », incapables qu'ils étaient de décider s'il s'agissait d'une douleur ou d'un contact.

On a constaté que la répartition des quatre systèmes récepteurs varie suivant les régions. Ainsi la lèvre a des points de froid et pas de points de chaud ; il n'existe pas de points de piqure dans la partie supérieure de la muqueuse de la joue ; sur la cornée, les points de tact font défaut, les points de piqure et de froid sont nombreux, les points de chaud rares ; les points de chaud manquent presque entièrement sur la conjonctive et ceux de froid sur le gland. Il convient d'ailleurs d'ajouter que, d'après SCHRIEVER (cité d'après ACHELIS), la topographie douloureuse est toute différente quand on remplace les aiguillons de von FREY par un excitant de surface plus large (inférieure cependant à un millimètre carré).

Quand on utilise le courant électrique comme excitant, on pratique la mesure en déterminant les chronaxies cutanées. D'après MOLLARET ⁽¹⁾, c'est ADRIAN qui donna le premier (1919) des chiffres de chronaxie sensitive chez l'homme. A partir de 1921, G. BOURGUIGNON publia sur ce sujet d'importantes études, et arriva à la conclusion qu'il existe dans la peau humaine trois chronaxies différentes, correspondant respectivement à des sensations de choc, de fourmillement et de chaleur. Pour lui, la chronaxie de choc est la plus basse et est égale à la chronaxie musculaire de la région : la chronaxie de fourmillement est cinq fois plus forte que la chronaxie de choc, et celle de chaleur dix fois.

Les auteurs allemands n'admettent que deux chronaxies cutanées correspondant aux points de tact et aux points de douleur. D'après WALTHARD et WEBER, la chronaxie est comprise pour les points de tact entre 0,09 et 0,34 τ , et pour les points de dou-

⁽¹⁾ MOLLARET : *L'interprétation du fonctionnement du système nerveux par la notion de subordination*, Paris, 1936, Masson et C^{ie}, édit.

leur entre 0,27 et 0,60 τ . Très voisins de ces chiffres sont ceux obtenus par ALTENBURGER et par MARKOW.

La sensation de piqure se distingue encore de celle de tact par le temps de réaction nécessaire pour la percevoir. Pour SONNENSTEIN, ce temps de réaction serait en moyenne de 375 τ pour la piqure et de la moitié pour la perception tactile. Pour PIÉRON il varierait de 409 à 435 τ suivant le siège de l'excitation.

Nous verrons plus loin, à propos de l'étude des voies de conduction, d'autres résultats tirés de l'étude des courants d'action.

Dissociations expérimentales et chirurgicales. — La ligature d'un membre en arrêtant la circulation, entraîne une inhibition fonctionnelle des éléments nerveux qui se fait dans l'ordre suivant : la sensibilité au tact s'atténue et disparaît la première, puis la sensibilité thermique, pendant que s'établit une hyperalgésie.

L'application sur la peau de divers agents pharmacodynamiques : novocaïne, stovaïne, chlorure d'éthylarsine, morphine, éther sulfurique, menthol, etc... modifie la sensibilité cutanée de façon élective et variable suivant l'anesthésique employé. La faradisation d'une branche nerveuse cutanée entraîne une élévation énorme des seuils tactiles, une élévation des seuils de douleur, et ne modifie pas les seuils du chaud et du froid.

Certaines interventions chirurgicales peuvent réaliser des dissociations. Le rétablissement de la sensibilité cutanée au niveau des cicatrices, sur les lambeaux de peau greffée ou après les sections nerveuses, ne se fait pas simultanément pour toutes les variétés. Expérimentalement le fait a été étudié par des neuro-physiologistes, tels que HEAD, BORING, SHARPEY-SHAFER, TROTTER et MORRISON DAVIES, qui ont fait sectionner sur eux-mêmes un rameau superficiel d'un nerf sensitif, pour suivre ensuite la réapparition des diverses formes de la sensibilité. Les sections traumatiques des nerfs prêtent à des recherches analogues.

Après une section nerveuse, toutes les sensibilités cutanées sont supprimées dans un cercle relativement étroit. Cette zone d'anes-

thésie totale est entourée d'une autre zone où il existe une dissociation de la sensibilité, en ce sens que les modalités tactile et thermique ont disparu et que la douloureuse persiste seule. De plus, dans ce territoire, les points de douleur sont en nombre réduit, c'est-à-dire que la sensation douloureuse naît en des points plus rares que sur la même étendue de peau normale.

Dans la zone totalement anesthésique c'est la sensibilité douloureuse qui reparait la première, longtemps avant les autres. Au début, elle ne se manifeste qu'en des points isolés, d'abord très distants les uns des autres, mais dont le nombre augmente progressivement. De plus, quand la régénération commence à se faire, les stimulations provoquent des impressions douloureuses, à caractère diffus et insupportable revêtant le type de la sensibilité protopathique de HEAD ; les sensibilités thermiques réapparaissent beaucoup plus tardivement et passent, comme la douleur, par un stade protopathique ; la sensibilité au froid précède celle du chaud dans sa réapparition. La sensibilité tactile est la dernière à reparaitre, elle n'était pas restaurée au bout de quinze mois dans l'expérience de SHAFER.

En résumé, tous les faits que nous venons de signaler portent bien à penser qu'il existe au niveau de la peau des points de perception différents pour le tact, la température (chaud et froid) et la douleur. Les points de tact et de douleur, qui ont fait l'objet de tant de disputes, se différencient par un ensemble de caractères : intensité du stimulus nécessaire pour donner le seuil, valeur de la chronaxie.

Disons enfin que la perception de la douleur entraîne toute une série de manifestations qui permettent sa constatation objective et feront l'objet d'un rapport spécial : dilatation pupillaire, modification de la respiration et de la fréquence du pouls, réactions vasomotrices et glandulaires, avec augmentation à peu près constante de la pression sanguine et variations de la résistance apparente de la peau (réflexe psycho-galvanique). Ces manifestations, semblables à celles qui caractérisent les émotions, ne se rencon-

trent pas en cas de perception non douloureuse, tactile ou thermique.

Il est une autre question très débattue d'histo-physiologie cutanée : c'est de savoir si ces points sensitifs *fonctionnellement* différenciés correspondent dans la peau à des terminaisons *morphologiquement* différentes. Rappelons qu'il existe dans le tégument un grand nombre de corpuscules qui se distinguent par leur forme : ceux de MEISSNER, de DOGIEL, les massues de KRAUSE, les corpuscules de RUFFINI, les papilles de FIOCHETTI, les corpuscules de GOLGI-MAZZONI, ceux de VATER-PACINI, les sphérules de TCHIRIEW, les corbeilles de RETZIUS, sans compter de nombreuses formes de passage. A côté de ces corpuscules réceptifs plus ou moins compliqués, se placent les terminaisons nerveuses dites libres qui, d'après FOERSTER, ne sont pas extracellulaires, mais bien intracellulaires. Elles forment à l'intérieur du protoplasma des cellules épithéliales ou conjonctives des boucles, des filaments, des boutons. Von FREY avait pensé que ces terminaisons soi-disant libres étaient les récepteurs de la douleur alors que les corpuscules de MEISSNER figuraient ceux du tact, les corpuscules de KRAUSE ceux du froid, et les corpuscules de RUFFINI ceux du chaud. D'après FOERSTER, cette opinion ne repose sur aucune base rigoureuse ; il a soumis à l'examen de l'histologiste BÆKE des fragments de peau, qui, après section du nerf périphérique efférent, avaient perdu toutes les sensations, sauf la sensation douloureuse. A côté des boucles et des anneaux intra-cellulaires, BÆKE a pu retrouver un grand nombre de corpuscules compliqués du type MEISSNER, RUFFINI, DOGIEL, GOLGI-MAZZONI. Si donc l'existence d'une différence fonctionnelle entre les récepteurs tactiles, thermiques et douloureux est incontestable, il est impossible de la poursuivre sur le plan morphologique, tout au moins au niveau de la peau.

Nous reprendrons plus loin la question de la différenciation morphologique et fonctionnelle des fibres nerveuses dans les nerfs périphériques et dans la moelle.

2^o DE QUELQUES DOULEURS SPONTANÉES

Nous venons de donner quelques détails sur la douleur cutanée expérimentale, en raison de son importance dogmatique et historique. Mais l'on peut se demander en quoi cette étude éclaire notre connaissance de la douleur spontanée, telle que nous la présente la clinique. Quel rapport y a-t-il entre cette douleur cutanée expérimentale et celle des névralgies, du rhumatisme, de l'accouchement ? Dans ses belles leçons du Collège de France, LERICHE s'est justement élevé contre la tendance qui semble avoir régné à un moment donné chez certains physiologistes, qui était de réduire à la douleur cutanée expérimentale toute la physiologie de la douleur. Pour lui la « douleur-maladie » n'a rien de commun avec la « douleur de laboratoire ».

On peut se demander si LERICHE ne va pas trop loin quand il considère que l'on ne peut établir aucune assimilation entre la douleur expérimentale et la « douleur-maladie ». Certes, son opinion n'a rien d'irréductible puisqu'il s'exprime comme suit : « Au fond, il serait nécessaire que les faits que nous, médecins, appelons la douleur soient étudiés par les physiologistes et qu'ils voient si vraiment on peut conclure de leurs recherches à ce qui est l'objet des nôtres. S'ils le montrent je m'inclinerai. » Chacun souhaite la collaboration que demande LERICHE entre cliniciens et physiologistes. Comme nous le verrons plus loin à propos des conducteurs nerveux, il semble que les électro-physiologistes aient définitivement établi que la douleur expérimentale, comme les autres « messages sensoriels » (ADRIAN), tient à une perturbation électrique *déterminée* qui se propage vers les Centres dans des conducteurs *déterminés*. Dans les diverses variétés de la douleur-maladie, les conducteurs sont-ils parcourus ou non par la même perturbation ? Cette étude, si elle aboutissait, résoudrait évidemment le problème ; mais ce sont des questions encore à leur aurore, de technique fort difficile,

et la confirmation — ou l'infirmité — dont nous parlons n'a pas encore été donnée.

En attendant, puisque nous sommes ici dans le chapitre consacré aux stimuli et appareils d'excitation, nous croyons utile d'envisager quelques types de douleur spontanée, de douleur-maladie, pour nous demander s'il s'y présente quelque chose d'analogue, de superposable, aux stimuli et aux récepteurs cutanés de la douleur expérimentale. Si l'on écrivait sur la pathogénie des algies un travail analytique complet, il faudrait examiner à ce point de vue toutes variétés d'algies tant médicales que chirurgicales, sans négliger bien entendu l'élément réactionnel central dont l'importance n'est jamais négligeable et peut être primordiale. Il est trop certain que l'on serait bien souvent arrêté dans ce travail, par l'insuffisance de nos connaissances. Nous ne pouvons évidemment songer à tenter ici cette revue, et devons nous borner à quelques exemples.

Il existe certainement dans la plupart de nos tissus et organes : muscles, tendons, périoste, capsules articulaires, vaisseaux sanguins, des terminaisons sensitives, plus ou moins bien étudiées du point de vue histologique et qui figurent des appareils d'excitation jouant un rôle analogue à celui des récepteurs cutanés. Il est probable qu'ils sont moins différenciés, mais nous n'avons sur ce point guère de données précises. Citons au niveau des tendons les « organes musculo-tendineux » d'HUBER et de WITT ; au niveau des muscles, les « faisceaux neuro-musculaires » ; au niveau des vaisseaux les terminaisons encapsulées et non encapsulées décrites par STÖHR et par d'autres. A l'état normal, ces appareils sont à un repos relatif, mais il est possible d'en provoquer expérimentalement l'excitation. C'est ainsi que l'on peut produire de très violentes douleurs, en injectant dans une artère des substances irritantes, comme une solution d'acide lactique. La même douleur se produira quand un processus inflammatoire (myosite, arthrite, artérite) aura sensibilisé ces appareils : le plus souvent le stimulus sera mécanique et représenté par un choc, une mobilisation intem-

pestive : les phénomènes vaso-moteurs peuvent aussi jouer un rôle dont LERICHE a montré toute l'importance.

Il semble donc acquis que, dans bon nombre de processus douloureux spontanés, il y ait mise en branle d'un appareil d'excitation fort analogue aux récepteurs cutanés. Mais il est bien certain qu'il y a des cas, également nombreux, où un pareil mécanisme n'intervient pas : c'est qu'alors une des voies de conduction nerveuse se trouve intéressée, nerf périphérique, racines, conducteurs intranévraxiques. Il est bien connu que l'excitation de ces conducteurs donne naissance à de vives douleurs.

Pour essayer de pousser un peu plus loin l'étude de ces faits de douleur-maladie nous allons prendre trois exemples qui seront α la névralgie faciale ; β les douleurs des amputés ; γ les douleurs viscérales.

2) LA NÉVRALGIE FACIALE

Nous nous permettrons de donner ici quelques extraits de deux articles écrits par l'un de nous en 1927 et 1935 (1) : « La pathogénie à laquelle nous arrivons comporte aussi des données nouvelles, « mais vous concevez qu'une affection aussi mystérieuse que le tic « douloureux n'ait pas encore livré ses secrets.

« Pour prendre une comparaison électrique — qui n'a que la « valeur d'une comparaison — tout se passe comme si un appareil « nerveux sensitif se chargeait à un potentiel croissant : quand le « potentiel est suffisamment élevé, la décharge douloureuse éclate ; « on observe alors une période de calme, puis l'appareil se recharge « et ainsi de suite.

« Quel est le point des centres nerveux qui réagit de la sorte « en créant de la douleur ? Peut-on demander à l'anatomie patholo-

(1) A. BAUDOUIN. Quelques considérations sur la névralgie faciale. *Notes pratiques d'actualité médicale*, mars 1927, et A. BAUDOUIN et M. DEPARIS. Données nouvelles sur la névralgie faciale. *La Semaine des hôpitaux de Paris*, 15 février 1935.

« gique de nous déceler une lésion bien déterminée et constante
« dans une zone précise qui serait le siège du mal ? L'étude histo-
« logique complète de la voie sensitive trigémellaire depuis la
« périphérie jusqu'à la couche optique n'a guère été pratiquée dans
« des cas de tic douloureux. Les seules recherches ont porté sur les
« nerfs périphériques et le ganglion de Gasser, après excision chi-
« rurgicale : elles n'ont rien donné de net. Il est d'ailleurs fort pos-
« sible, sinon probable, que le tic douloureux reconnaisse comme
« cause bien plus un trouble fonctionnel qu'une vraie lésion ana-
« tomique.

« Quoiqu'il en soit, les opinions ont beaucoup varié sur le siège
« de la lésion, quelle qu'elle soit, qui produit le tic douloureux. Il
« faut commencer par faire justice d'un raisonnement simpliste qui
« est le suivant : si la névralgie est calmée par telle ou telle opé-
« ration, c'est que la lésion est périphérique par rapport au point
« du nerf où a porté l'intervention. Il est aisé de voir où mène
« l'application d'une telle conception. La gassérectomie guérit le
« tic douloureux, c'est un fait, donc la lésion est périphérique par
« rapport au ganglion de Gasser ; mais la résection du nerf maxil-
« laire supérieur, au fond de la fosse ptérygo-maxillaire, est égale-
« ment capable de soulager une névralgie du sous-orbitaire ; de
« même la section du nerf sous-orbitaire... : on arrive à conclure
« que la lésion qui conditionne toute névralgie faciale a son siège
« dans les téguments, ce qui est puéril.

« La véritable explication de ce fait indiscutable que la dou-
« leur peut céder à certaines interventions périphériques, est toute
« différente. Quel que soit l'appareil sensitif dont la réaction, en
« quelque sorte explosive, fait de la douleur, il est hors de doute que
« cette réaction est déclenchée par des excitations venues de la
« périphérie. Aussi la suppression de ces excitations par les diverses
« opérations dont il s'agit amène-t-elle tout naturellement la sus-
« pension des phénomènes douloureux.

« Quand l'arc sensitif est complètement et définitivement dé-
« truit — par la neurotomie rétro-gassérienne, par exemple, — la

« névralgie disparaît pour toujours. A-t-on fait une opération
« moins radicale, par exemple, une simple alcoolisation périphé-
« rique, la sédation des douleurs n'est que temporaire. Tant qu'il
« persiste de l'anesthésie dans le territoire injecté, il est rare qu'elles
« réapparaissent ; quand celle-ci a disparu, il faut craindre leur
« retour. Il semble que les excitations, qui repassent normalement
« remettent en charge l'appareil sensitif jusqu'à l'apparition de
« nouvelles décharges.

« Y a-t-il donc un siège de la névralgie faciale, et où est-il ? Je
« crois depuis vingt ans, et je l'ai dit et écrit, *que ce siège est central*
« et je le verrais volontiers au niveau du long noyau ponto-bulbo-
« médullaire du trijumeau. Cela n'est qu'une hypothèse et je n'ai
« d'ailleurs pas la prétention d'être le premier à l'émettre : il y a
« longtemps que VULPIAN s'est exprimé comme il suit : « Je pense
« qu'il se produit dans le noyau d'origine du nerf trijumeau une
« modification morbide qui exalte à un haut degré l'excitabilité
« des éléments anatomiques de la substance grise. » Parmi les
« auteurs contemporains, ELSBERG, RANSON, DANDY, ALAJOUA-
« NINE et THUREL partagent la même opinion.

« Il y a cependant lieu de préciser : certains incriminent la
« racine descendante accolée au noyau : pour d'autres, ce serait au
« niveau de la racine postérieure elle-même que siègerait la cause
« « dorigène ». A mon avis, et dans l'état actuel de nos connais-
« sances en physiologie nerveuse, ces processus de charge et de
« décharge impliquent l'action d'un centre cellulaire. Je reconnais
« d'ailleurs que ces connaissances sont trop fragiles et trop som-
« maires pour nous donner un point d'appui bien solide. D'autre
« part, il y a sur le trajet de la voie trigémellaire d'autres masses
« grises que le noyau ponto-bulbo-spinal. Il y a d'une part le gan-
« glion de Gasser. Il est vrai que les lésions de ce ganglion déter-
« minent dans la règle des douleurs continues : mais rien n'empêche
« d'admettre qu'un même centre puisse réagir de deux manières
« différentes si les modes d'excitation sont différents. D'autre part,
« il y a le thalamus, et, d'après WINKLER, il existe des cas où une

« violente névralgie faciale était symptomatique d'une affection
« du thalamus contro-latéral.

« Admettons cependant, comme hypothèse, que le siège de la
« névralgie faciale intermittente soit au niveau du long noyau sen-
« sitif de la V^e paire. Pour important que soit, à notre sentiment,
« le rôle des excitations périphériques, il va de soi qu'elles ne sont
« pas tout. *L'essentiel est qu'elles s'exercent sur un centre prédisposé,*
« *sensibilisé.* Au cours d'une affection également à décharges,
« l'épilepsie, une intoxication exogène ou endogène (alcoolisme,
« par exemple ou surmenage) peut déclencher une crise convulsive ;
« mais les mêmes causes ne donneraient rien d'analogue chez un
« sujet normal : leur condition nécessaire est un *état spécial* du sys-
« tème nerveux. Il en est de même dans la névralgie épileptiforme.

« Nous ne pouvons évidemment pas savoir quelle est l'essence
« de cette sensibilisation, de cette mise en charge du noyau qui se
« déchargera sous le choc d'un stimulus venu de la périphérie ; mais
« nous pouvons nous demander sous quelles influences étiolo-
« giques cette sensibilisation peut se réaliser. Il convient, à mon
« avis, d'en envisager plusieurs :

« 1^o Tout d'abord une névrite ascendante, légère et lente, dont
« le point de départ serait une infection périphérique. D'après
« HARRIS, le rôle de la carie dentaire serait prédominant. Il va de
« soi que toutes les infections susceptibles d'altérer les terminai-
« sons périphériques du trijumeau ne s'accompagneront pas de
« cette complication, sans quoi le tic douloureux serait un des plus
« fréquents parmi les états morbides : nous ignorons tout des con-
« ditions nécessaires et suffisantes pour qu'une infection dentaire,
« sinusienne, oculaire, le provoquent secondairement.

« 2^o Des modifications anatomiques du noyau, créées par
« exemple par un processus vasculaire (artériosclérose) ou par
« abiotrophie : cela expliquerait la prédilection de la névralgie fa-
« ciale pour les sujets âgés.

« 3^o Une compression s'exerçant directement sur le noyau,
« en dehors ou en dedans du tronc cérébral. Quand on a vu com-

« bien certaines tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux sont susceptibles de refouler la protubérance et le bulbe, cette hypothèse ne paraît pas invraisemblable.

« 4^o Il est enfin des cas où aucune des données précédentes ne peut logiquement s'adapter. On a invoqué comme agent de sensibilisation des centres l'influence du système nerveux végétatif. Pour les uns, le sympathique hyperfonctionne, pour les autres, on relève des signes de sa paralysie. On pourrait admettre aussi des influences humorales, comme pour certains asthmes. C'est s'enfoncer de plus en plus dans le domaine de l'hypothèse : il est vrai que si l'on se refuse à en faire dans la plupart des chapitres de pathogénie, autant vaudrait les clore avant de les ouvrir.

« Je crois qu'en rassemblant toutes ces données on peut tirer des faits la conception suivante de l'accès névralgique : « *C'est la décharge, sous l'influence d'excitations périphériques, d'un noyau sensitif sensibilisé.* » Je crois toujours exacte cette formule que j'écrivais en 1927. La suppression du stimulus périphérique revient à arracher la mèche qui va enflammer un tonneau de poudre : il est d'autre part vraisemblable que la mise au repos du centre le désensibilise peu à peu. »

Cette longue citation rend bien compte de la conception que je soutiens depuis longtemps. Dans le tic douloureux, rien n'est changé au niveau du tégument, les incitations qui en partent sont des incitations normales : la différence avec le sujet sain siège plus profondément. Dans un cas de névralgie faciale du type intermittent, BOHNENKAMP et HEULER ⁽¹⁾ recherchèrent le seuil de la sensation douloureuse par les méthodes d'investigation les plus fines (aiguillon de von FREY) ; ils trouvèrent un chiffre normal du côté malade comme du côté sain. Il convient d'ajouter que LEWY et FRAZIER, faisant la même recherche sur 19 malades atteints de tic douloureux, trouvèrent du côté atteint des altéra-

(1) BOHNENKAMP et HEULER : Zur Pathologie des Schmerzes, *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 126, 1932, p. 176.

tions de la chronaxie sensitive. Ils relevèrent aussi l'instabilité des seuils (Schwellen-Labilität de STEIN et von WEISZACKER). Ils firent l'hypothèse que dans le tic douloureux banal il pourrait bien s'agir d'une lésion thalamique.

Dans un mémoire ⁽¹⁾ tout récent les mêmes auteurs, en collaboration avec ROWE, reviennent sur l'origine thalamique des névralgies faciales. Leur point de départ est l'observation d'un cas tout différent. Leur malade était une femme de 64 ans, fort intelligente, qui, à la suite d'un ictus, fut atteinte d'hémiplégie gauche avec syndrome thalamique. En dehors de troubles de la sensibilité objective, il se traduisait par d'épouvantables douleurs irradiées à toute la moitié gauche du corps y compris la face. Sur un fond de douleur continue se manifestaient de violents paroxysmes. La malade réclamant à tout prix un traitement, on pratiqua d'abord une injection d'alcool dans le ganglion de Gasser gauche, ce qui amena un soulagement immédiat et complet des douleurs faciales, sans influencer les autres. Encouragés par ce succès, les auteurs tentèrent d'isoler le thalamus du reste de la périphérie en pratiquant une cordotomie haute. Cette opération fut réalisée d'abord à droite, puis, après quelques mois, à gauche, avec un effet sur les douleurs sinon tout à fait complet, du moins fort satisfaisant.

Cette observation, si elle est confirmée par d'autres, est évidemment du plus haut intérêt. FRAZIER et ses collaborateurs croient pouvoir en conclure que la névralgie du trijumeau, et éventuellement d'autres formes de névralgies typiques, semblent représenter des formes spéciales de syndrome thalamique. Ils en tirent aussi les conclusions sur le mécanisme et le traitement des douleurs centrales : nous y reviendrons plus loin.

⁽¹⁾ FRAZIER, LEWY et ROWE : The Origin and Mechanism of Paroxysmal Neuralgic Pain et the Surgical Treatment of Central Pain. *Brain*, 1937, vol. 60, part. I, p. 44.

2) LES DOULEURS DES AMPUTÉS

Connues de longue date, les douleurs des moignons d'amputation ont été, dans ces dernières années, l'objet de recherches nouvelles ayant pour objet de trouver une interprétation physio-pathologique satisfaisante de ces algies et aussi d'apporter aux malades le soulagement désirable.

Il convient de mettre au premier plan les importants travaux de LERICHE. Pour lui il existe trois types cliniques dans les douleurs des amputés.

1. Une douleur à topographie fixe, siégeant dans le membre absent. Cette douleur est presque constante : « c'est un endolorissement, une brûlure, un tiraillement, perçus dans une zone périphérique du membre absent, toujours la même. Elle est plus ou moins aiguë, plus ou moins lancinante, souvent insupportable ; elle ne disparaît jamais complètement . Le malade n'a pas de « trêve, mais sa vie est tolérable. »

2. La douleur sympathique du moignon : elle ne siège plus dans le membre absent, mais dans le moignon lui-même et se prolonge jusqu'à la racine du membre. Ce sont des douleurs obscures, agaçantes, indéfinissables, avec des paroxysmes dont le siège et la topographie manquent souvent de fixité ; elles s'accompagnent souvent de troubles vaso-moteurs du moignon, cyanose, œdème, troubles trophiques locaux.

3. La grande hyperesthésie douloureuse des moignons. Dans ces cas heureusement exceptionnels, le malade éprouve des douleurs diffuses, des brûlures permanentes, une hyperesthésie superficielle étendue à tout le membre. Le moindre effleurement déclenche des douleurs insupportables, alors qu'un contact brutal est souvent bien toléré. Ces douleurs ont une évolution progressive et conduisent le malade à la morphinomanie.

Ce qui nous intéresse au point de vue pathogénique, c'est l'existence constante d'un neurogliome de régénération qui est le

point de départ du processus douloureux. C'est ce neurogliome qui joue chez les amputés le rôle d'appareil d'excitation, le stimulus pouvant être mécanique ou vaso-moteur. Dans certains de ces cas particulièrement douloureux et rebelles, l'élément périphérique se double d'un élément réactionnel central, c'est-à-dire thalamo-cortical, dont on ne saurait trop affirmer l'importance. C'est ce qu'exprime bien LERICHE quand il écrit, à propos du traitement de ces malades : « Je me suis d'ailleurs demandé plusieurs fois, à propos de cas rebelles, s'il ne faudrait pas parfois substituer aux opérations sympathiques et médullaires l'excision des Centres sensitifs du cortex ou chercher à agir sur les centres thalamiques. »

7) LES DOULEURS VISCÉRALES

Nous serons brefs sur ce sujet auquel doit être consacré un rapport spécial et indiquerons simplement les grandes lignes. Voici comment il se présente : les viscères sont classiquement insensibles ou très peu sensibles. Pourquoi dans certaines conditions, sont-ils le point de départ de violentes douleurs ?

Pour la solution de ce problème, deux théories s'affrontent : l'une, créée par LENNANDER, admet que la douleur naît au niveau des séreuses périviscérales et qu'elle se transmet par les voies cérébro-spinales. La seconde, défendue par ROSS, HEAD, MACKENZIE, considère que le point de départ de la douleur est bien au niveau du viscère. Mais sa mise en jeu exige un mécanisme spécial, le « stimulus adéquat » (incitation adéquate). C'est par la voie du système sympathique qu'elle se transmet à la moelle.

Nous nous bornerons à donner l'essentiel de ces deux conceptions.

Théorie de Lennander. — Cet auteur remarque que, si les viscères sont insensibles, la séreuse ou plutôt la sous-séreuse qui les recouvre est extrêmement riche en récepteurs et en nerfs de douleur. Pour lui, un viscère ne devient douloureux qu'autant que la lésion dont il est le siège vient irriter cette séreuse. C'est un fait

bien connu par exemple, qu'une lésion pulmonaire sous-pleurale peut être fort douloureuse et qu'elle reste indolore si elle est profonde. Tout revient donc à savoir quelles sont les conditions dans lesquelles une lésion viscérale peut irriter une séreuse. D'après LENNANDER la pression, la traction, la torsion, seules ou combinées sont les facteurs essentiels qui agissent par élongation des troncs nerveux. De plus, une série de lésions inflammatoires irritent les séreuses du fait de la lymphangite : en dehors de l'élément mécanique il est probable que la lymphe a subi des modifications chimiques qui lui confèrent un pouvoir irritant.

En appliquant ces données à la pathologie viscérale, LENNANDER prétend expliquer les douleurs dans toute une série de cas morbides. On le voit, cette théorie a les mérites de l'objectivité et de la clarté : elle est malheureusement un peu simpliste et n'est plus guère en faveur aujourd'hui. Ce discrédit est peut-être excessif : le schéma de LENNANDER s'applique sans doute à de nombreux cas de pathologie douloureuse des viscères pleins, comme le foie ou la rate. Pour les viscères creux, la théorie suivante est plus satisfaisante.

Théorie de Ross, Head, Mackenzie. — Elle est également appelée théorie sympathique en raison du rôle que ces auteurs font jouer à ce système. Ils accordent que, *normalement*, les viscères sont insensibles : mais ils admettent que des excitations *d'un certain ordre*, nées au niveau des viscères, sont capables de mettre en branle la sensibilité du sympathique et de créer ainsi de la douleur. Il suffit pour cela d'un « stimulus adéquat ».

En quoi consiste donc ce stimulus ? Ce serait surtout le fait du *spasme* et de la *distension*.

Le spasme est pour beaucoup de médecins éminemment « dorigène ». LICHTWITZ fait observer cependant que les spasmes vasculaires, les spasmes de l'œsophage, du pylore, sont souvent indolores, s'ils sont purs. Mais si le rôle du spasme peut être discuté comme élément de douleur, celui de la distension d'un muscle creux est admis par tout le monde et les exemples en abondent.

L'intensité de cette distension, sa brusquerie, jouent évidemment un rôle essentiel. De même, l'état des parois de l'organe. La distension de l'anneau pylorique par le passage du contenu gastrique n'est pas douloureuse à l'état normal : elle le devient extrêmement s'il existe une ulcération du pylore.

D'autres mécanismes d'incitation adéquate ont aussi été incriminés, l'ischémie par exemple, ou l'inflammation. Certains auteurs invoquent l'hyperhémie veineuse : dans des cas particuliers, des éléments d'irritation chimique peuvent entrer en jeu : c'est ainsi que, d'après PALMER, les douleurs de l'ulcus gastrique tiendraient essentiellement à l'excès de HCl.

On voit, d'après ce qui précède, que la notion de stimulus adéquat reste assez vague et qu'il n'est pas toujours facile, en présence d'une viscéralgie, de préciser son mécanisme.

Si telle est la nature des stimuli qui causent les douleurs viscérales, peut-on préciser quels sont les appareils d'excitation sur lesquels s'exerce leur effet ? Un grand nombre d'études histologiques ont été faites sur le tube digestif, la vessie, le cœur par STEHR, KUNTZ, CARPENTER, LARSELL, BOEKE. On a décrit toute une série de terminaisons nerveuses dans ces différents viscères, mais il faut reconnaître que l'on ne sait pas toujours très exactement à quoi correspondent les figures observées.

Il est plus important de souligner que, dans tous ces cas, le rôle de l'élément central a une valeur considérable et il suffit de rappeler la fréquence et la ténacité des nombreuses algies viscérales qui se manifestent chez les déprimés, les psychasthéniques.

Un autre point, et fort intéressant, de cette étude, c'est l'existence de toute une symptomatologie superficielle, et surtout cutanée, au cours des lésions des viscères. Des cas particuliers sont connus depuis longtemps ; il suffit de rappeler le point scapulaire de la lithiase biliaire ou l'hyperesthésie cutanée abdominale au cours de l'appendicite. Les auteurs anglais, et surtout HEAD, ont étendu ces observations. Mais la constatation clinique de troubles de la sensibilité objective au cours des affections des viscères est

loin d'être toujours évidente : aussi les idées de HEAD ont-elles été accueillies avec une certaine réserve. Plus récemment, LEMAIRE, de Louvain, leur a consacré de nombreux travaux qui ont eu le grand mérite d'un essai de sanction thérapeutique. De toute manière, les faits suivants méritent d'être signalés :

1^o En cas de lésion viscérale, la douleur peut être ressentie non au niveau du viscère intéressé mais au niveau des téguments. MACKENZIE parle d'un « réflexe viscéro-sensitif ». Cette expression est impropre car il ne s'agit pas d'un réflexe au sens habituel de ce terme ; mieux vaut dire avec André THOMAS « répercussion viscéro-sensitive ». Un bon exemple est le point de côté abdominal qui se manifeste dans certains cas de pneumonie infantile.

2^o Il peut exister une hyperesthésie cutanée, objectivement décelable : c'est l'étude topographique de ces hyperesthésies, faite soigneusement par HEAD dans une série d'affections bien diagnostiquées des différents viscères, qui a permis de fixer les dermatomes cutanés correspondant à chacun d'eux.

3^o Cette zone métamérique, ce dermatome viscéral, ne correspond pas, pour un viscère donné, à sa projection anatomique sur les téguments. HEAD, MACKENZIE, LEMAIRE, KAPPIS et MANDL ont publié des schémas à peu près concordants où figurent ces zones de répercussivité. On peut résumer de la manière suivante les données de ces auteurs sur la topographie des principaux dermatomes :

Angine de poitrine C7 à D4.

Estomac D5 à D9.

Cardia D5, D6.

Pylore D8, D9.

Vésicule et foie D6 à D9 (quelquefois D10-D11).

Intestin D9 à D12.

Appendice D12, L1.

4^o Les phénomènes sensitifs ne sont pas tout. Il peut s'y adjoindre des phénomènes de contracture musculaire et l'on sait

l'importance de ce signe en pathologie abdominale. Pour MACKENZIE, il est le fait d'un « réflexe viscéro-moteur ». Ici, il s'agit d'un réflexe vrai, car l'incitation douloureuse, partie du viscère, arrive aux cornes postérieures de la moelle et se réfléchit sur les cornes antérieures motrices. Pour d'autres, le point de départ du réflexe se ferait au niveau de la séreuse.

5° Un dernier fait a une importance toute spéciale en raison de ses applications au traitement des algies viscérales. Il a été observé par LEMAIRE qui considère que les douleurs viscérales avec hyperesthésie cutanée sont presque toujours soulagées par une anesthésie locale faite dans la zone cutanée hyperesthésique (Méthode de LEMAIRE).

Nous devons signaler à la fin de cet exposé que LERICHE a apporté récemment sur la conception de la douleur viscérale des opinions qui s'opposent à la fois à celle de LENNANDER et à celle des auteurs anglais.

Pour lui, la sensibilité viscérale existe, diffuse sans doute, mais indéniable. Il serait inexact de prétendre qu'il n'existe aucune perception viscérale et certains sujets sont susceptibles de dire qu'ils souffrent de leur vésicule, de leur appendice, de leur duodénum. On a vu des malades préciser l'apparition d'une perforation intestinale et fixer son siège ; s'il en est ainsi, c'est que les viscères ne sont pas insensibles.

LERICHE considère aussi la projection métamérique de la douleur viscérale comme une conception ingénieuse, mais inexacte. La douleur est sentie dans le viscère lui-même, là où est la lésion. Quant à l'hyperesthésie cutanée et à la contracture musculaire, il serait inutile pour les expliquer d'invoquer des répercussions viscéro-sensitives et des réflexes viscéro-moteurs : elles ne s'observent que dans les processus abdominaux aigus où il existe une réaction péritonéale inflammatoire susceptible de déterminer, par sa seule présence, une irritation locale des nerfs sensitifs et moteurs.

AU SUJET DE QUELQUES OBJECTIONS FAITES A L'ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉSQUES LOCAUX PAR LA MESURE DE LA CHRONAXIE DU NERF ISOLÉ

De quelques améliorations apportées à la technique, notamment par la mesure de la résistance du tronc nerveux au courant galvanique et par la considération de l'excitabilité exprimée selon H. Lassalle et L. Lapicque, par une formule énergétique.

PAR

Jean RÉGNIER et André QUEVAUVILLER

INTRODUCTION

Il nous faut tout d'abord rappeler la succession des principales étapes de l'étude de l'action des anesthésiques locaux sur le nerf isolé de *Rana esculenta* par l'emploi de la mesure de la variation des paramètres de l'excitabilité (rhéobase et chronaxie).

En 1914, L. et M. LAPICQUE et R. LEGENDRE ⁽¹⁾ signalèrent que le chlorhydrate de cocaïne, à dose modérée, provoque sur le nerf moteur de *Rana esculenta* une élévation de la rhéobase et un abaissement de la chronaxie suivi d'une stabilisation. Ils constatèrent la parfaite réversibilité de ces phénomènes après lavage au liquide de Ringer.

⁽¹⁾ L. et M. LAPICQUE, et R. LEGENDRE, *C. R. Ac. Sc.*, t. **158**, 1914, p. 803 ; *C. R. Ac. Sc.*, t. **158**, 1914, p. 1592 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. **77**, 1914, p. 54.

En 1921, R. DERIAUD et H. LAUGIER ⁽²⁾ retrouvèrent le même fait avec le chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylamino-éthanol (syncaïne), et pensèrent à l'utiliser pour mesurer la force d'action anesthésique locale.

En 1926, l'un de nous, au laboratoire et sous la direction de H. CARDOT ⁽³⁾, étudia le phénomène de façon systématique et constata qu'à doses convenables le chlorhydrate de cocaïne, appliqué sur le nerf de *Rana esculenta* dans la région des électrodes, fait, comme cela avait déjà été signalé pour d'autres substances, baisser la chronaxie jusqu'à un certain minimum qui, après s'être maintenu plus ou moins longtemps, est suivi d'une remontée. Il montra que, comme il fallait s'y attendre d'après les travaux de L. LAPICQUE, les variations de la rhéobase sont moins régulières que celles de la chronaxie, et se traduisent, d'abord par une augmentation puis, généralement, par une stabilisation ; enfin par un mouvement de descente, ces derniers phénomènes apparaissant sensiblement au moment de la remontée de la chronaxie mais souvent avec un léger retard. Son attention fut plus particulièrement attirée sur le fait que le maximum de baisse de la chronaxie varie régulièrement en fonction de la concentration en chlorhydrate de cocaïne de la solution étudiée. Il établit ainsi, en abscisses, les concentrations pour cent et en ordonnées les pourcentages de baisse moyenne maximum de la chronaxie, une courbe « concentration-action » bien plus régulière que les courbes qu'il est possible de tracer en s'appuyant sur le pourcentage d'augmentation de la rhéobase, ou sur le temps d'inexcitabilité. Il proposa donc ⁽⁴⁾, pour mesurer l'activité relative des anesthésiques locaux de construire pour servir de test de comparaison, la courbe « concentration-action » du chlorhydrate de cocaïne, de chercher la baisse moyenne produite par une dose donnée, de l'anesthésique

⁽²⁾ R. DERIAUD et H. LAUGIER, *C. R. Soc. Biol.*, t. **85**, 1921, p. 324.

⁽³⁾ H. CARDOT et J. RÉGNIER, *Bul. Sc. pharmacol.*, t. **33**, 1926, p. 10.

⁽⁴⁾ J. RÉGNIER, Méthodes de mesure de l'activité des Anesthésiques locaux (*Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1929.)

à étudier (en utilisant les doses pour lesquelles la chronaxie varie fortement) et de comparer à cette dose celle du chlorhydrate de cocaïne donnant la même baisse. Cette méthode, qui avait le grand avantage de ne plus tenir compte du temps nécessaire pour obtenir un certain effet narcotique (ce temps étant, en effet, dans ce cas particulier, en raison du grand nombre de fibres en jeu, et de leur répartition irrégulière dans le faisceau nerveux, irrégulièrement proportionnel à la force anesthésique) lui permit de comparer à l'action anesthésique de la cocaïne, celles de la pseudo-cocaïne droite, de la novocaïne, de la stovaïne, de la butelline, et de la tutocaïne.

Cette même technique a été utilisée, depuis, par G. VALETTE ⁽⁵⁾ pour l'étude pharmacodynamique des benzhydrylamines, substances préparées au laboratoire de M. TIFFENEAU, par M. CHAMBON ⁽⁶⁾ dans ses recherches sur l'activité anesthésique locale d'esters tropiques de divers amino-alcools.

Depuis, en dehors de l'application de la technique, avec H. CARDOT ⁽⁷⁾ au nerf sciatique sensitif itératif, de la grenouille (réflexe croisé), avec G. VALETTE ⁽⁸⁾ au nerf lingual, sensitif non itératif, du chien (réflexe linguo-maxillaire) ⁽⁹⁾, l'un de nous avec B. BRIOLET ⁽¹⁰⁾, complétant ses recherches montra que la saison, le sexe des animaux (*Rana esculenta*) faisaient varier la sensibilité des préparations neuromusculaires à l'action de la substance médicamenteuse, et que l'appareillage utilisé avec son exactitude, sa sensibilité, ses caractères particuliers toujours difficiles à unifier,

⁽⁵⁾ G. VALETTE, Sur quelques benzhydrylamines et phénylbenzyl méthylamines alcoylées et halogénées. Étude Chimique et pharmacodynamique (*Thèse Doct. Pharmacie*, Paris, 1926).

⁽⁶⁾ M. CHAMBON, Contribution à l'étude des anesthésiques locaux esters tropiques de quelques amino-alcools anesthésiogènes (*Thèse Doct. Sciences*, Lyon, 1930).

⁽⁷⁾ H. CARDOT et J. RÉGNIER, *C. R. Soc. Biol.*, t. **95**, 1926, p. 1247 ; *Journ. Physiol. et Path. gén.*, t. **25**, 1927, p. 37.

⁽⁸⁾ J. RÉGNIER et G. VALETTE, *Bul. Soc. Pharm.*, t. **36**, 1929, p. 284.

⁽⁹⁾ Y. BONNARD, Sur quelques o. alcoyloxybenzhydrylamines (*Thèse de pharmacie*, Paris, 1930) et D. BOVET (*Arch. intern. Pharmc.*, t. **41**, 1931, p. 103) ont également étudié l'action de divers anesthésiques locaux sur le réflexe linguo-maxillaire, par la mesure de la baisse de la chronaxie.

⁽¹⁰⁾ J. RÉGNIER et B. BRIOLET, *J. Physiol. et Path. gén.*, t. **32**, 1934, p. 62.

pouvait exercer une influence nette, bien que relative, sur les valeurs trouvées. Il en conclut, qu'il fallait pour comparer l'activité des anesthésiques locaux à celle de la cocaïne, procéder à l'établissement de la courbe « concentration-action » du chlorhydrate de cocaïne devant servir de comparaison dans les conditions mêmes (même époque, même stock d'animaux, même appareil) où l'on étudiait l'action des autres substances.

Depuis ces recherches, un certain nombre d'auteurs ont étudié l'action qualitative, ou quantitative des anesthésiques locaux sur les paramètres de l'excitabilité du nerf moteur, sans du reste tenir compte des essais dont nous venons de parler.

Au point de vue qualitatif confirmant les variations inverses de la chronaxie et de la rhéobase, nous citerons les recherches de MAGNITSKI et MUSHEJEW ⁽¹¹⁾, SHIMIZU, SEICHI et SOICHI ALIN ⁽¹²⁾ effectuées avec le chlorhydrate de cocaïne, celles de HOU CHOUNG LIEN ⁽¹³⁾ effectuées avec la psicaïne, et celles de H. SIEMS ⁽¹⁴⁾ effectuées avec la novocaïne, mais cette fois sur le muscle.

Contrairement à tous les autres auteurs, KNOEFEL ⁽¹⁵⁾, en 1935, a signalé une montée primaire de chronaxie.

Ses résultats ne peuvent être retenus car la plupart de ses essais ont été effectués en utilisant, pour stimuler le tronc nerveux, des électrodes liquides, procédé formellement condamné par L. LAPICQUE comme donnant de « fausses chronaxies ». En outre, KNOEFEL évalue la chronaxie après avoir établi toute une courbe de la variation du temps de passage du courant en fonction de son intensité, ce qui suppose en premier lieu une fatigue exagérée de la préparation en expérience, en second lieu une valeur de chronaxie tout à fait douteuse puisqu'elle n'est pas affirmée par une vérification ultérieure de rhéobase.

⁽¹¹⁾ MAGNITSKI et MUSHEJEW, *Pflüg. Arch.*, t. **226**, 1930-31, p. 1 et t. **232**, 1933, p. 604.

⁽¹²⁾ SHIMIZU, SEICHI et SOICHI ALIN, *Jap. y Med. Sci. Trans. IV Pharmacol.*, t. **8**, 1935, p. 64.

⁽¹³⁾ HOU CHOUNG LIEN, *Pflüg. Arch.*, t. **226**, 1931, p. 676.

⁽¹⁴⁾ H. SIEMS, *Deutsche Z. Nervenheilk.*, t. **129**, 1933, p. 287 ; t. **131**, p. 169.

⁽¹⁵⁾ P. K. KNOEFEL, *J. Pharm. Exp. Ther.*, t. **55**, 1935, p. 72.

Mais, d'autres travaux vont nous arrêter plus longuement. Ce sont, tout d'abord, ceux de W. LAUBENDER et M. SAUM⁽¹⁶⁾. Les essais de ces auteurs sont tout particulièrement intéressants en ce qui concerne la valeur pratique de la méthode préconisée, puisque ces chercheurs ont cru trouver que la baisse de la chronaxie renseigne mal sur l'activité anesthésique des substances chimiques.

Ce sont, ensuite, les considérations soulevées par J. SIVADJIAN⁽¹⁷⁾, qui, elles, s'attaqueraient, si elles étaient valables, au fondement même de la méthode.

Nous allons examiner successivement les hypothèses de J. SIVADJIAN, puis les travaux de W. LAUBENDER et M. SAUM. Nous exposerons ensuite les considérations théoriques que nous suggère l'examen de ces critiques, et enfin les résultats apportés par les recherches entreprises pour y répondre.

I. — LA BAISSÉ PRIMAIÉ DE CHRONAXIE, JUSQU'A SON MINIMUM, CORRESPOND-ELLE A UNE DIMINUTION, OU INVERSEMENT, A UNE AUGMENTATION D'EXCITABILITÉ ?

A. — *Position du problème d'après J. SIVADJIAN.*

Ce problème a été soulevé par une intéressante discussion de J. SIVADJIAN, physiologiste attaché au laboratoire de E. FOURNEAU, sans du reste, que notre méthode ait été mise en cause. Cet auteur base son raisonnement sur deux sortes de faits expérimentaux :

Il invoque tout d'abord, les observations de L. LAPICQUE et de ses élèves qui, d'une façon générale, ont montré que la chronaxie était liée aux propriétés des colloïdes de la matière vivante et en particulier à la propriété que possèdent ces substances de

(16) W. LAUBENDER et M. SAUM, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmac.*, t. **171**, 1933, p. 619.

(17) J. SIVADJIAN, *Bul. Sc. Pharmac.*, t. **40**, 1933, p. 292.

s'hydrater ou de se déshydrater. C'est ainsi que les substances, qui à faibles doses font baisser la chronaxie, augmentent l'imbibition des tissus (nerf et muscle), c'est-à-dire leur perméabilité pour l'eau (*gliocinèse*). Inversement, d'autres substances qui font monter la chronaxie du muscle, diminuent la perméabilité de ce tissu.

J. SIVADJIAN a invoqué, en outre, d'autres recherches, poursuivies sur des tissus très variés, et qui semblent prouver que l'anesthésie s'accompagne d'une diminution de la perméabilité tissulaire. Après avoir cité un certain nombre de travaux, l'auteur chercha, à son tour, sur le muscle gastrocnémien de grenouille, à voir les variations de poids de ce tissu, traité ou non, par des produits de la série des pipérazines carbinols, à pouvoir anesthésique local marqué. Après avoir pesé deux muscles, il trempe, l'un pendant 40 minutes dans un liquide témoin fait d'eau distillée, ou d'eau saccharosée à 2 ‰, ou de solution de Ringer isotonique, et il trempe l'autre dans les mêmes liquides contenant 0,20 % de l'un de ses corps anesthésiques. Il observe, alors, une diminution de poids du muscle en corrélation avec la force anesthésique. Cependant il ne constate pas de diminution d'imbibition pour les doses qui, sur le nerf, provoquent l'abaissement de la chronaxie.

Ayant rapproché les deux ordres de conclusions :

1^o la baisse de chronaxie est accompagnée d'une augmentation de la perméabilité ;

2^o l'anesthésie est accompagnée d'une diminution de la perméabilité et ayant rapproché ces conclusions de l'idée qu'il admet sans discussion, comme beaucoup d'autres auteurs, que baisse de chronaxie correspond à augmentation d'excitabilité ⁽¹⁸⁾, J. SIVADJIAN a été conduit logiquement à conclure que les anesthésiques locaux augmentent l'excitabilité du nerf dans leur première phase

(18) Il faut insister sur le fait qu'il est la plupart du temps inexact d'admettre que baisse de chronaxie signifie inmanquablement augmentation d'excitabilité et vice-versa. Nous montrerons plus loin que pour obtenir une expression acceptable de la variation de l'excitabilité il faut tenir compte non seulement de la variation de la chronaxie, mais encore au moins, de la variation de l'autre paramètre de l'excitabilité, la rhéobase.

d'action, celle qui correspond à la baisse de chronaxie, ce ne serait donc pour cet auteur, que dans la deuxième phase, celle qui correspond à la remontée anesthésique, que s'installerait la phase narcotique pure.

Si cette théorie était exacte, l'un de nous, en basant sa méthode de comparaison des pouvoirs anesthésiques sur le maximum de baisse de la chronaxie, aurait donc évalué non pas l'action anesthésique mais au contraire une hyperexcitabilité prénarcotique.

Cette question est suffisamment importante pour que nous l'examinions en détail.

Nous allons donc, tout d'abord, examiner les rapports qui unissent chronaxie et perméabilité, et ceux qui unissent narcose et perméabilité. Puis, pour aller au fond du problème lui-même, expérimentalement en utilisant de nouvelles conceptions et en effectuant de nouvelles mesures, nous chercherons si la phase de baisse de chronaxie correspond à une diminution d'excitabilité, comme nous l'avons toujours pensé, ou si elle correspond à une augmentation d'excitabilité, comme l'admet SIVADJIAN.

B. — *Variations de la chronaxie et variations de la perméabilité.*

2) Sans nous arrêter aux considérations théoriques, et aux « modèles » par lesquels L. LAPICQUE a cherché, dès 1907, à représenter l'excitation électrique, modèles dans lesquels la constante de temps apparaît liée à la perméabilité, rappelons les résultats apportés par cet auteur et son école en ce qui concerne la mesure de la chronaxie du nerf et du muscle traités de façon diverse.

Dès 1914, L. LAPICQUE et R. LEGENDRE ⁽¹⁹⁾ constatèrent que le refroidissement prolongé à 0° des grenouilles à l'essai produisait, en même temps, une diminution nette de la chronaxie du nerf et un gonflement manifeste de la myéline. D'autres essais, effectués à la même époque ⁽²⁰⁾, montrèrent l'apparition des mêmes phéno-

(19) L. LAPICQUE et R. LEGENDRE, *C. R. Ac. Sc.*, t. **158**, 1914, p. 803.

(20) L. et M. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **77**, 1914, p. 230.

mènes sous l'influence des sels décalcifiants, des anesthésiques généraux (chloroforme, éther), des anesthésiques locaux (chlorhydrate de cocaïne, novocaïne, etc...) et aussi d'alcaloïdes, tels que la strychnine, etc... Ils constatèrent, par ailleurs, que les deux phénomènes (diminution de la chronaxie et gonflement de la myéline) rétrocédaient, en même temps, sous l'influence du lavage du nerf intoxiqué et que les substances toxiques, telles que le curare et la solanine, qui ne produisaient pas de modification de la chronaxie, ne produisaient pas non plus de modification d'imbibition des fibres nerveuses.

D'autres travaux furent poursuivis, en même temps, sur le muscle strié. L. et M. LAPICQUE ⁽²¹⁾ constatèrent que le muscle, traité par les poisons (vératrine, éserine) qui diminuent la chronaxie, augmente plus vite de poids que le muscle normal, s'il est plongé dans une solution physiologique légèrement hypotonique. Ils constatèrent, inversement, que le muscle traité par les poisons qui augmentent la chronaxie (curare, spartéine) augmente dans les mêmes conditions moins vite de poids que le muscle normal.

Ces résultats furent étendus et confirmés, depuis, par l'étude d'autres substances : la nicotine ⁽²²⁾, la muscarine et la choline ⁽²³⁾, produisent, en même temps, pour certaines doses, une diminution de chronaxie et une augmentation d'imbibition du muscle. L'acétylcholine, agissant sur le muscle strié (ainsi que le liquide vagal) diminue la chronaxie et favorise l'imbibition ⁽²⁴⁾. A faibles doses, ou au début de l'action de doses moyennes et fortes, d'autres corps : guanidine, chlorure de Baryum, sulfocyanate de Na, alcalinité (pH = 9), eau distillée, produisent le même phénomène ⁽²⁵⁾.

Inversement, l'atropine qui ne modifie pas les propriétés du muscle squelettique, mais agit sur les muscles lents, à grande

⁽²¹⁾ L. et M. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **77**, 1914, p. 288.

⁽²²⁾ M. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **84**, 1921, p. 654.

⁽²³⁾ M. LAPICQUE et M. NATTAN-LARRIER, *C. R. Soc. Biol.*, t. **96**, 1927, p. 934.

⁽²⁴⁾ LAMBRECHTS, *Arch. Int. Physiol.*, t. **32**, 1930, p. 263.

⁽²⁵⁾ L. LAPICQUE, *Arch. int. Pharmacol.*, t. **38**, 1930, p. 209.

chronaxie (estomac de grenouille) diminue l'imbibition et double presque la chronaxie de ces muscles lents ⁽²⁶⁾.

Si maintenant, quittant le domaine des alcaloïdes, nous étudions l'influence des ions, nous constatons les faits suivants :

Sous l'influence du Na et du K ⁽²⁷⁾ il se produit, sur le muscle, une diminution de chronaxie et une augmentation d'imbibition, par contre, sous l'influence du Ca les phénomènes inverses se produisent. Sous l'influence des ions H ⁽²⁸⁾, entre pH₄ et pH₅, l'imbibition du muscle passe par un minimum, or, c'est précisément, en ce point, que la chronaxie présente un maximum très accusé.

Enfin, sous l'influence des solutions salines, l'imbibition de divers muscles : cœur, estomac, et autres muscles squelettiques de la grenouille et du crapaud, est d'autant plus grande que la chronaxie de ces muscles est plus petite ⁽²⁹⁾.

Il semble donc bien qu'on puisse conclure qu'à chronaxie plus petite correspond perméabilité plus grande, et qu'à chronaxie plus grande correspond perméabilité plus petite. L'intérêt de cette constatation fut encore mis en évidence, en 1934 par L. LAPICQUE ⁽³⁰⁾ qui divisa les poisons protoplasmiques médicamenteux, en tenant compte de leurs actions sur le muscle, en deux catégories pharmacodynamiquement antagonistes.

2) Pourtant d'autres faits et d'autres considérations doivent être évoqués, qui montrent que la question est encore loin d'être épuisée.

a) Il faut tout d'abord remarquer que ces expériences ont été poursuivies avec des substances de toute nature et que ces substances, qui sont connues pour avoir des activités bien différentes sur d'autres tests, exercent, ici, sur le muscle, la même action tant en ce qui concerne la chronaxie que la perméabilité.

⁽²⁶⁾ L. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **95**, 1926, p. 448.

⁽²⁷⁾ M. LAPICQUE et M. NATAN-LARRIER, *C. R. Soc. Biol.*, t. **94**, 1926, p. 808.

⁽²⁸⁾ L. LAPICQUE, *J. Physiol. et Path. gén.*, t. **20**, 1922, p. 448 ; *C. R. Soc. Biol.*, t. **94**, 1926, p. 808 ; t. **95**, 1926, p. 450 ; t. **96**, 1927, p. 934

⁽²⁹⁾ M. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **83**, 1930, p. 1033.

⁽³⁰⁾ L. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **115**, 1934, p. 827.

C'est ainsi que L. LAPICQUE fit remarquer que des ions tels que l'ion sulfocyanique et l'ion Ba qui, ici, sur le muscle, donnent lieu au même phénomène, ont, *in vitro*, sur le gonflement des colloïdes, des actions absolument inverses. De même, les alcaloïdes tels que la strychnine et la cocaïne qui, sur le nerf, produisent la même baisse de chronaxie et le même gonflement, sont loin d'avoir, au point de vue pharmacodynamique général, la même action ⁽³¹⁾.

b) D'autre part, dans tous les essais exposés plus haut, par perméabilité on entend capacité d'imbibition, c'est-à-dire perméabilité pour l'eau. Les phénomènes seraient-ils les mêmes si l'on considérait la perméabilité pour les ions ? Il ne le semble pas. Il paraît, en effet, logique de penser, à la suite de L. LAPICQUE, qu'un muscle à perméabilité augmentée, pour les ions, plongé dans une solution hypotonique, bien loin de se gonfler davantage se gonflerait moins, car en vertu des lois osmotiques, par sortie des ions, l'appel d'eau, vers le muscle traité, serait moins fort ⁽³²⁾.

c) Par ailleurs, considérons les variations successives de la chronaxie, dans une même expérience et voyons si elles sont également accompagnées de variations successives de la perméabilité.

De nombreux toxiques médicamenteux ou non, agissant sur le nerf et surtout sur le muscle, produisent tout d'abord une diminution de chronaxie, puis, après maintien, à une sorte de plateau minimum, amènent une hausse secondaire de chronaxie qui peut atteindre, dans certains cas, la chronaxie de départ.

Ces phénomènes ont été signalés non seulement pour la

⁽³¹⁾ Il faut encore remarquer que dans les actions parallèles, rappelées plus haut, toutes les fois qu'il s'agit d'augmentation de chronaxie, et de diminution de capacité d'imbibition on a affaire au muscle. Il ne semble pas que nous connaissions en effet, pour l'instant, de substances capables d'augmenter, d'emblée, la chronaxie du nerf.

⁽³²⁾ Voir la discussion de L. LAPICQUE (*Arch. Int. Pharmac.*, t. **38**, 1930, p. 209) sur l'antagonisme existant sur le sens de la perturbation suivant que l'on interroge la perméabilité du point de vue électrique ou du point de vue osmotique. Voir également les travaux de MAGNITSKY et MUSHEJEV (*Pflügers Arch.*, t. **226**, 1930-31, p. 1 ; t. **232**, 1933, p. 604 et 614). Voir GELLHORN et RÉGNIER, La perméabilité en Physiologie et en Pathologie Générale, 1936, Masson et Cie, Edit., p. 449 et 450.

cocaïne et la novocaïne comme nous l'avons vu plus haut, mais encore pour la nicotine ⁽³³⁾, la vératrine, l'ésérine, la choline, la muscarine, la guanidine, la pilocarpine ⁽³⁴⁾, la strychnine ⁽³⁵⁾, les antipyrétiques, quinine, pyramidon, antipyrine ⁽³⁶⁾, divers alcools ⁽³⁷⁾, le chlorure de potassium ⁽³⁸⁾, l'ion ammonium et les ammoniums substitués ⁽³⁹⁾, l'éphédrine ⁽⁴⁰⁾. Ils ont été, également indiqués pour des agents très divers : eau distillée, alcalinité (pH = 9), sulfocyanate de Ba, chlorure de Ba ⁽⁴¹⁾.

De plus, à tous ces travaux, apportés pour la plupart par L. LAPICQUE et ses élèves, il faut en ajouter d'autres présentés par des auteurs étrangers, tels que ceux de MAGNITSKY et MUSHEJEV ⁽⁴²⁾ poursuivis avec l'aniline, la cocaïne et le phénol, et ceux de BANCROFT, RUTZLER et RICHTER ⁽⁴³⁾ effectués avec différents corps, dont le nitrate de plomb. On voit donc que ces actions successives, avec variations phasiques inverses de la chronaxie, se produisent avec beaucoup de substances autres que les substances anesthésiques locales. Si nous nous en tenions au raisonnement de J. SIVADJIAN il faudrait donc admettre, pour chacune de ces substances vis-à-vis des tissus excitables, des actions physiologiques successives de sens inverse. Peut-être rencontrerait-on ainsi certaines difficultés.

Mais, plus simplement, demandons-nous si ces variations, en sens contraire, de la chronaxie, sont accompagnées de variations, parallèles en sens contraire de la perméabilité. L. LAPICQUE

⁽³³⁾ L. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **89**, 1921, p. 654 ; *J. Physiol. Path. Gén.*, t. **20**, 1922, p. 483-492 ; MAZOUÉ, *C. R. Soc. Biol.*, t. **99**, 1926, p. 50.

⁽³⁴⁾ L. et M. LAPICQUE, *C. R. Soc. Biol.*, t. **115**, 1934, p. 827.

⁽³⁵⁾ BREMER et RIJLAND, *C. R. Soc. Biol.*, t. **91**, 1924, p. 110 ; t. **92**, 1925, p. 1329.

⁽³⁶⁾ RENESCU et DOROGAN, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. **167**, 1932, p. 251.

⁽³⁷⁾ R. BONNET et P. LELU, *Arch. intern. Pharmac.*, t. **46**, 1933, p. 13.

⁽³⁸⁾ M. LAPICQUE et M. NATTAN-LARRIER, *C. R. Soc. Biol.*, t. **94**, 1926, p. 808.

⁽³⁹⁾ REISS, *C. R. Soc. Biol.*, t. **101**, 1930, p. 985.

⁽⁴⁰⁾ Ad. V. BOGAERT, *C. R. Soc. Biol.*, t. **108**, 1931, p. 1132.

⁽⁴¹⁾ L. LAPICQUE, *Arch. Intern. Pharm.*, t. **38**, 1930, p. 209.

⁽⁴²⁾ MAGNITSKY et MUSHEJEV, *Pflug. Arch.*, t. **226**, 1930-31, p. 1.

⁽⁴³⁾ BANCROFT, RUTZLER et RICHTER, *Proceed. of the National Acad. of Sciences*, t. **17**, 1931.

s'est posé le problème, et après expérience il a conclu ⁽⁴⁴⁾ « que si, sur le muscle, on constate, toujours, lié à la diminution de chronaxie qui caractérise la première phase, un accroissement de la capacité d'imbibition (accompagnant très souvent une disposition à la contracture) dans la deuxième phase, caractérisée par la remontée de la chronaxie (et par la disparition de la tendance à la contraction) la capacité d'imbibition ne semble pas devenir plus petite ».

Nous avons nous-mêmes fait des essais dans ce sens ⁽⁴⁵⁾, sur le nerf de *Rana esculenta*, et si, à la suite de L. LAPICQUE, nous avons bien constaté, sous l'influence de la cocaïne, dans la première phase (baisse de la chronaxie) un gonflement de la myéline, nous n'avons pas constaté dans la deuxième phase (remontée de la chronaxie), de retour en arrière des excroissances myéliniques. On ne peut donc pas dire qu'il y ait, au cours de l'évolution de ces actions phasiques, un parallélisme régulier entre variations de la chronaxie et variations de la perméabilité.

d) Enfin, remarquons que dans toutes les expériences effectuées sur le nerf, le gonflement signalé est un gonflement de la myéline. Or, cette substance n'existe pas dans toutes les formations nerveuses, il semble donc difficile de lui attribuer le principal rôle dans la narcose de ces éléments. Mais, même lorsque cette substance existe, peut-on conclure de son gonflement à celui des cylindres-axes ? Il ne le paraît pas, d'après N. GAVRILESCU ⁽⁴⁶⁾.

On voit donc que si, à la suite de L. LAPICQUE, nous devons reconnaître qu'il y a une relation entre l'évolution primaire de la chronaxie des nerfs et des muscles, et la modification de la capacité d'imbibition de ces tissus, il nous faut aussi constater que les relations entre ces deux phénomènes, manquent de netteté, soit que le rôle de la perméabilité générale pour d'autres substances que

⁽⁴⁴⁾ L. LAPICQUE, *Arch. Int. Pharmacod.*, t. **38**, 1930, p. 209.

⁽⁴⁵⁾ Voir B. BRIOLET, « Contribution à l'étude de l'anesthésie des troncs nerveux par la cocaïne. » *Thèse de Doct. Pharmacie*, Paris, 1935.

⁽⁴⁶⁾ N. GAVRILESCU, *C. R. Soc. Biol.*, t. **101**, 1929, p. 267.

l'eau ne soit pas encore très bien connu, soit que nous ne sachions pas encore si les parties véritablement excitables des tissus sont intéressées dans ces imbibitions, soit qu'au cours de l'action prolongée d'une substance toxique se produisent des phénomènes d'un ordre peut-être différent (tels que le phénomène de STRAUB envisagé, par nous-mêmes, pour expliquer la remontée de la chronaxie⁽⁴⁷⁾).

C. — *Narcose et variations de la perméabilité.*

L'un de nous a déjà étudié longuement les rapports qui paraissent actuellement exister entre l'état de narcose d'une cellule et les variations que présente la perméabilité de sa couche limite⁽⁴⁸⁾. Nous nous bornerons donc à exposer rapidement les idées et les conclusions générales.

Remarquons, de suite, qu'ici le problème est encore plus complexe que celui que nous avons envisagé précédemment. Tout à l'heure la notion de perméabilité restait mal définie, mais la notion de chronaxie était parfaitement nette, ici à la première imprécision va s'en ajouter une seconde, celle qui a trait à la définition de la narcose.

Et, en effet, bien que de fort nombreux travaux aient été poursuivis sur le sujet, nous ne savons pas avec certitude en quoi consiste la narcose, ni à quel moment elle commence, ni à quel moment elle finit, et ceci même si nous nous adressons à des tissus excitables, nerfs ou muscles, où l'action narcotique semble pouvoir être suivie facilement.

Le présent article en forme témoignage puisqu'il consistera à démontrer entre autres faits, que la phase, longue de 30 ou 40 minutes, considérée par J. SIVADJIAN comme d'hyperexcitabilité prénarcotique, est bien conformément aux données pratiques, la

(47) J. RÉGNIER, B. BRIOLET et A. QUEVAUVILLER, *C. R. Ac. Sc.*, t. **202**, 1936, p. 92.

(48) Voir note de la page 462 dans le livre de A. GELLHORN et J. RÉGNIER, *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*, 1936, Masson et C^{ie}, éd., Paris.

phase narcotique elle-même. Mais que dire de la difficulté qu'il y a à interpréter les travaux, encore plus nombreux, qui portent sur des objets moins visiblement excitable (système nerveux central, organismes monocellulaires), ou non visiblement excitable (globules rouges, cellules reproductrices, cellules végétales et même substrats inertes). Comment, sur ces derniers tests, définir l'action intéressante et la distinguer de celles qui précèdent ou de celles qui suivent. Par ailleurs, la plus grande confusion règne dans le choix des corps chimiques, dénommés narcotiques. Parce que nous ne connaissons pas ce qu'est la narcose, nous ne pouvons donner une définition physiologique précise du narcotique. Il en résulte que des essais, poursuivis uniquement avec des substances volatiles (chloroforme, éther), prennent à tort valeur générale et semblent s'opposer à d'autres essais, élevés aussi au rang d'essais types, effectués avec des alcools divers, des corps du type de l'uréthane ou du véronal, ou des alcaloïdes du type de la cocaïne.

N'ayant pas défini ce qu'on doit comprendre sous le nom de narcose, n'ayant pas précisé sur quels objets il est indispensable de l'étudier, ne distinguant pas entre elles les actions produites par des corps chimiquement et pharmacologiquement aussi divers, il serait véritablement étonnant que les notions acquises soient simples et claires.

Au reste, pour ce problème de la narcose, il semble encore qu'il y ait de grands progrès à faire dans la façon même de le poser. Il apparaît, par exemple, qu'il importe tout d'abord, sinon de distinguer nettement les causes des effets, ce qui ne pourra se faire qu'après la résolution même du problème, tout au moins de penser à la possibilité de cette distinction. C'est ainsi qu'il n'est pas obligatoire d'admettre que les modifications de la perméabilité, produites sous l'action des narcotiques, soient la cause de la narcose cellulaire, et qu'il est fort possible d'admettre qu'elles n'en sont qu'un effet ou qu'un phénomène d'accompagnement.

Le nombre des théories émises tour à tour pour expliquer les faits trouvés témoigne bien de la complexité du problème :

Théories de la « semi-coagulation » protoplasmique, de la déshydratation, du dégonflement, de l'adsorption, etc... sans parler de l'association de deux ou plusieurs de ces théories.

Donc de nombreuses notions sont encore discutables, et si J. SIVADJIAN, à l'appui de la thèse d'une diminution de la perméabilité tissulaire sous l'influence de la narcose, cite entre autres les travaux de LILLIE, HÖBER, LEPESCHKIN, OSTERHOUT, GAVRILESCU, WINTERSTEIN, ANSELMINO, le biologiste W. KOPACZEWSKI ⁽⁴⁹⁾ mentionne « les résultats opposés signalés par RUHLAND, ALCOCK, H. H. MEYER, CHIARI, HARVEY, LLOYD et autres ».

En effet, même en expérimentant avec la même substance chimique, sur une même cellule, des résultats opposés peuvent apparaître simplement par l'effet de doses différentes, ou par l'effet d'un examen plus ou moins prolongé.

Quoiqu'il en soit, et sans insister plus avant dans l'examen général critique de ce problème si complexe et sans opposer, de notre côté, d'autres travaux à d'autres travaux, il semble bien qu'on puisse pour l'instant, avec la majorité des auteurs et pour la majorité des cellules et des substances étudiées, se rallier à l'idée simple suivante : diminution de la perméabilité sous l'influence des doses narcotiques faibles et au début de l'action des doses moyennes, augmentation de la perméabilité par action prolongée des doses faibles et des doses moyennes, et par action primaire, fort souvent des doses fortes.

Mais, répétons-le, cette conclusion n'aura pas force de loi, et on trouvera dans l'ensemble des documents réunis par E. GELLHORN et l'un de nous ⁽⁵⁰⁾, un certain nombre de faits qui s'opposent à la règle courante.

Nous voyons donc, que nous devons nous maintenir encore plus solidement que tout à l'heure à une attitude de prudente expecta-

⁽⁴⁹⁾ W. KOPACZEWSKI, *Bul. Soc. Pharmacol.*, t. 40, 1933, p. 402.

⁽⁵⁰⁾ Voir, encore, le chapitre sur Narcose et modifications de la perméabilité, dans le livre de E. GELLHORN et J. RÉGNIER, *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*, Masson et Cie, éd., Paris, 1936, p. 398.

tive. Notre connaissance des faits n'est pas encore suffisante pour que l'on puisse passer sûrement des résultats concernant la perméabilité à des conclusions concernant la narcose.

D. — *Étude des modifications produites, par les anesthésiques locaux, sur les paramètres de l'excitabilité. Exposé de quelques essais effectués pour connaître la nature de la première phase d'action, phase de baisse de la chronaxie.*

Il est possible, par la simple considération des résultats apportés par nos expériences, d'élever des objections contre l'hypothèse d'une hyperexcitabilité prénarcotique correspondant à la période primaire, de baisse de la chronaxie.

a) Parfois, pour les concentrations très faibles d'anesthésiques, on note bien une baisse de la chronaxie suivie d'un plateau plus ou moins net mais il ne se fait pas de remontée chronaxique. Faut-il donc, dans ces cas, renoncer à admettre toute action narcotique, et considérer que la substance anesthésique n'a produit qu'une action excitante. Cette idée n'est pas, *a priori*, impossible à soutenir, mais elle reste, malgré tout, un peu surprenante.

b) Si nous admettons, pour la cocaïne, l'hypothèse, vérifiée pour d'autres substances, qu'une phase d'hyperexcitabilité précède toujours la narcose, cette phase devrait, comme pour les autres substances être essentiellement fugace. Or, la phase de baisse de chronaxie se prolonge, pour les doses moyennes de cocaïne, pendant 30 à 40 minutes. Cette longue durée ne cadre donc, ni avec la donnée classique rappelée plus haut, ni avec les simples constatations médicales qui montrent que l'anesthésie locale, utilisable, est produite dès les premières minutes.

c) Si partant d'une chronaxie normale, nous assistions tout d'abord, pendant la phase de baisse de ce paramètre, à la production d'une hyperexcitabilité, il serait naturel d'admettre que cette hyperexcitabilité augmente en même temps que baisse la chronaxie, elle atteindrait donc son point culminant au moment du

maximum de baisse. Dans la période suivante, avant de retrouver l'état normal préliminaire, et d'atteindre la phase anesthésique, il faudrait bien que cette hyperexcitabilité s'éteigne peu à peu. Il serait donc logique de considérer la vraie phase anesthésique, non pas comme la seconde, mais seulement comme la troisième phase, et d'admettre qu'elle serait caractérisée par l'augmentation de la chronaxie au-dessus de sa valeur de départ.

Or, cette dernière évolution n'existe pas. En effet, dans une expérience normale, sans lavage, la remontée chronaxique ne dépasse jamais, et même, la plupart du temps, n'atteint pas la valeur primitive de la chronaxie.

On voit donc que par la simple considération des variations de la chronaxie qui se produisent sous l'influence des anesthésiques locaux on s'éloigne de la thèse de J. SIVADJIAN.

d) Nous avons voulu, avec B. BRIOLET ⁽³¹⁾, en procédant à des excitations par des stimuli divers, autres que l'excitation électrique ⁽³²⁾, chercher directement si la première période pouvait être considérée comme une phase d'hyperexcitabilité, et la seconde comme une phase narcotique.

En procédant à l'excitation du nerf anesthésié par le froid, la chaleur, des agents chimiques (acide), des manœuvres mécaniques (coupure, pincement), nous avons cherché s'il se produisait des changements dans le sens d'une hyperexcitabilité à partir du moment de l'application du médicament, et dans le sens d'une moindre sensibilité à partir seulement d'un temps correspondant à l'arrêt de la baisse de la chronaxie.

Nous avons appliqué l'agent excitant soit sur la partie anesthésiée du nerf (par une solution de chlorhydrate de cocaïne de concentration à 0 gr. 0125 %), soit en amont de cette partie, et ceci à des temps distants de 20 en 20 minutes, c'est-à-dire corres-

⁽³¹⁾ Bérengère BRIOLET, Contribution à l'étude de l'anesthésie des troncs nerveux par la cocaïne (*Thèse Doct. Pharmacie*, Paris, 1935).

⁽³²⁾ Il résulte de toutes les données de la littérature que l'excitation produite à l'aide du chariot d'induction ne permet pas de mettre en évidence le changement de phase que nous étudions.

pendant à peu près aux périodes de baisse de la chronaxie, de stabilisation, puis de remontée de ce paramètre.

Disons de suite qu'en comparant les réponses ainsi obtenues avec celles données avant l'application de l'anesthésique nous n'avons pas vu de différence régulière. Et si, pour un des excitants les plus faibles (froid) nous avons vu l'extinction de l'excitabilité se produire seulement à la phase de remontée de la chronaxie, dans aucun cas nous n'avons, pour la première phase, noté d'excitabilité plus grande qu'avant l'application de l'anesthésique.

e) Nous n'insisterons pas sur les expériences de lavage du nerf, aux différentes phases de l'action cocaïnique que nous avons effectuées avec B. BRIOLET⁽⁵³⁾. Bornons-nous à rappeler que nous avons constaté, quand l'opération était effectuée à la phase de remontée de la chronaxie, une nouvelle chute de ce paramètre, précédant la remontée définitive. Nous avons donc été conduits à rapprocher ce phénomène des phénomènes « de sortie », mis en évidence par STRAUB, et par conséquent à rapprocher la phase de remontée spontanée de la chronaxie des phases de retour spontané de l'excitabilité (cœur), malgré la présence persistante du toxique, signalées par ce dernier auteur. Continuant donc à admettre que la première phase de l'action de la cocaïne est la véritable action anesthésique, nous avons donc apporté, pour expliquer l'apparition de la deuxième phase, une hypothèse éminemment plausible.

f) Il manquait pourtant encore la preuve indiscutable de la non validité de la théorie de J. SIVADJIAN. Nous l'avons apportée en démontrant directement que la phase de baisse de la chronaxie correspond bien à une diminution d'excitabilité.

Mais avant de rappeler ces recherches qui nous ont entraînés à mesurer non seulement la chronaxie et la rhéobase, mais encore la résistance au courant électrique, du segment de nerf traité par l'agent médicamenteux et qui nous ont amenés à évaluer

⁽⁵³⁾ J. RÉGNIER, B. BRIOLET et A. QUEVAUVILLER, *C. R. Ac. Sc.*, t. **202**, 1936, p. 92.

l'excitabilité par une formule énergétique tirée des conceptions de H. LASSALLE et L. LAPICQUE, nous allons présenter les objections soulevées contre notre méthode par W. LAUBENDER et M. SAUM. C'est, en effet, en nous appuyant, également, sur ces déterminations nouvelles, que nous avons pu sinon vaincre, tout au moins tourner la difficulté non négligeable soulevée par ces deux derniers auteurs.

II. — LA MESURE DE LA VARIATION DE LA CHRONAXIE EST-ELLE INAPPLICABLE A L'ÉTUDE DE CERTAINES SUBSTANCES UTILISÉES COMME ANESTHÉSQUES LOCALES ?

A. — *Examen des recherches expérimentales présentées par W. Laubender et M. Saum* ⁽⁵⁴⁾.

En 1933, ces deux auteurs, désirant étudier l'action de nouveaux anesthésiques locaux, utilisèrent la variation, sous l'influence de ces substances, de la rhéobase et de la chronaxie du nerf moteur de *Rana esculenta*.

Ils étudièrent, ainsi, l'action de deux substances anesthésiques locales nouvelles : la pantocaïne et la percaïne, et comparèrent l'action de ces substances à celle de la cocaïne.

a) Dans la première partie de leurs recherches, ils appliquèrent les anesthésiques locaux sur le nerf, comme nous l'avons toujours fait, à l'endroit même du contact des électrodes.

Avec la cocaïne, ils constatèrent une élévation progressive de la rhéobase, et un abaissement progressif de la chronaxie, élévation et abaissement d'autant plus rapides que les concentrations étaient plus fortes.

En particulier, l'évolution de la chronaxie prenait la forme de courbes « paraissant atteindre un maximum différemment élevé selon la concentration », maximum sur lequel s'appuyèrent

⁽⁵⁴⁾ Voir référence 16.

les auteurs. Malheureusement, le maximum d'abaissement de la chronaxie ainsi défini est tout différent du maximum d'abaissement de la chronaxie dont nous avons toujours tenu compte.

Le nôtre, en effet, comme nous le savons, est caractérisé par une phase assez passagère comprise entre une première phase d'abaissement et une deuxième phase de hausse secondaire. Il est assez précoce. Celui qu'ont choisi les auteurs allemands consiste essentiellement dans la fin du mouvement chronaxique, à une période éloignée du début de l'expérience (1 h. 30) fin du mouvement qui, pour les auteurs, s'exprimerait par une courbe, devenant parallèle à l'axe des abscisses. En somme les auteurs allemands n'ont pas vu ou n'ont pas voulu tenir compte des phénomènes qui caractérisent l'évolution de la chronaxie dans les 30 ou 40 premières minutes, et ils se sont appuyés sur des phénomènes qui, pour nous, ne sont plus caractéristiques d'une narcose pure.

De ce fait, W. LAUBENDER et M. SAUM qui, pourtant, pour l'interprétation des phénomènes avaient cherché à utiliser notre technique pour se libérer de l'intervention du facteur temps, furent obligés, pour interpréter leurs résultats, de tenir, encore, compte de ce facteur ⁽³⁵⁾. Après avoir choisi une durée déterminée d'action, généralement 90 minutes (fin de la période, qui, pour les auteurs, a une signification acceptable) ils constatèrent qu'il était possible d'ordonner les pourcentages de baisse de la chronaxie en fonction des doses. Ils purent donc construire une courbe « concentration-action » qui, bien qu'ayant une valeur toute différente de celle que nous avions préconisée, garde un intérêt indéniable.

Avec la *pantocaïne*, W. LAUBENDER et M. SAUM constatèrent qu'il fallait, pour obtenir des effets semblables à ceux trouvés avec la cocaïne, utiliser des doses 20 ou 30 fois plus faibles qu'avec la cocaïne. Quelques autres différences furent encore signalées : avec les doses moyennes, un certain temps (environ 30 minutes) était nécessaire pour que la courbe prenne la pente caractéris-

⁽³⁵⁾ B. BRIOLET (note 45), a fait une étude détaillée de l'influence du temps d'action sur les résultats des essais.

tique. Avec les concentrations faibles, il fallait un temps tellement long pour obtenir la « fin de la baisse de la chronaxie » que l'excitabilité du nerf pouvait ne plus être normalement conservée. Avec les concentrations fortes, les changements étaient évidemment plus rapides mais les « abaissements maxima restaient inférieurs à ceux qu'on atteignait en utilisant des concentrations plus faibles ».

Avec la *percaïne*, les résultats furent vraiment différents de ceux obtenus avec les deux autres substances. Les auteurs constatèrent que les changements de rhéobase, pour une marge de concentration allant de 0 gr. 05 à 0 gr. 30 %, n'étaient atteints qu'après une attente extrêmement longue. Mais ce premier changement une fois obtenu, le paramètre s'élevait brusquement à une haute valeur. Pour des concentrations plus fortes, de 0 gr. 40 à 0 gr. 60 %, apparaissait, tout d'abord, un abaissement de la rhéobase qui se transformait brusquement en une très forte augmentation.

Les variations de la chronaxie, sous l'effet de la *percaïne*, apparurent, elles aussi, tout à fait différentes de celles produites sous l'effet de la cocaïne. « Pour des concentrations allant de 0 gr. 05 à 0 gr. 30 % on obtient bien des courbes s'élevant plus ou moins rapidement à un maximum plus ou moins élevé, selon la concentration, mais ces courbes étaient peu régulières et, d'après les auteurs, on arrivait rapidement à la phase secondaire pour laquelle on ne trouve plus, d'après eux, de dépendance avec la concentration. »

Pour des concentrations de 0 gr. 40 à 0 gr. 60 %, non seulement on ne trouva pas d'abaissement plus fort de la chronaxie, mais encore apparurent des augmentations de la chronaxie au dessus de la valeur de départ. Pourtant, remarquent avec étonnement les auteurs, « ces concentrations étaient si efficaces que l'inexcitabilité se produisait en un temps relativement court. » W. LAUBENDER et M. SAUM furent donc amenés à conclure que « la *percaïne* a un type d'action tout particulier et qu'ainsi il n'est pas possible, en suivant les changements de la chronaxie, de trouver des

données immédiates concernant la force d'action relative des trois anesthésiques locaux étudiés. »

Nous examinerons plus loin les considérations théoriques par lesquelles les auteurs ont essayé d'expliquer les phénomènes constatés.

b) Après avoir étudié, par application de la solution anesthésique locale à l'endroit même de l'excitation, le changement de l'*excitabilité* du nerf moteur sous l'influence anesthésique, les auteurs allemands, en plaçant les électrodes excitantes en amont de l'endroit narcotisé, cherchèrent à étudier les modifications de la *conductibilité* du nerf moteur sous la même influence. Ils obtinrent alors les résultats suivants :

Avec la *cocaïne*, la rhéobase s'éleva très graduellement, puis, brusquement, apparut la suppression de la conductibilité. Mais on ne constata pas de dépendance bien nette entre la rapidité de la variation et les doses employées.

Avec la *pantocaïne*, on observa des résultats semblables à ceux constatés avec la cocaïne, mais ces résultats furent obtenus avec des concentrations bien plus faibles. La diminution de la chronaxie se produisit, cependant, de façon plus régulière en fonction de la concentration, bien qu'avec les concentrations les plus hautes on n'obtint pas de changement plus rapide.

Avec la *percaïne*, les auteurs signalèrent, cette fois, des résultats semblables à ceux obtenus avec les deux autres substances, la variation des concentrations jouant même un rôle plus net que pour la cocaïne et la pantocaïne.

Ainsi donc pour W. LAUBENDER et M. SAUM, en s'appuyant sur les « modifications de la conductibilité » il est possible d'exprimer quantitativement les différences d'action des trois substances, alors que, tout à l'heure, dans les recherches effectuées sur les « modifications de l'excitabilité » en raison du mode d'action tout à fait particulier de la percaïne, cette possibilité n'existait pas.

c) Réunissant tous ces résultats dans une discussion générale, les auteurs fixèrent donc, comme nous l'avons déjà exposé, un

temps d'action et construisirent ainsi, des courbes « concentration-action », à peu près régulières, qui leur permirent de comparer, entre elles, les concentrations des trois corps qui produisirent le même abaissement de chronaxie (40 % par exemple) après 60 ou 90 minutes d'action.

Ces concentrations, pour les recherches portant sur la modification de l'excitabilité, sont les suivantes : pour la pantocaïne 0 gr. 005 %, pour la cocaïne 0 gr. 076 %, pour la percaïne 0 gr. 190 %, chiffres qui correspondent aux forces d'action relatives suivantes : pantocaïne 15 ; cocaïne, 1 ; percaïne 0.4.

Pour les recherches portant sur la modification de la conductibilité, ils obtinrent, après 60 minutes d'action, dans les mêmes conditions : pantocaïne 3 ; cocaïne 1 ; percaïne 1.7.

Tenant compte des différences ainsi constatées dans l'appréciation des activités relatives, tenant compte, en même temps, du rapport des vitesses d'apparition de l'inexcitabilité qui serait, pour la pantocaïne et la percaïne, compris entre 2 et 1, les auteurs arrivèrent aux conclusions suivantes : « La détermination de l'abaissement de la chronaxie par les anesthésiques locaux, tout au moins pour ce qui concerne l'étude des modifications de l'excitabilité, ne peut pas, en général, être employée pour estimer la force d'efficacité relative. Théoriquement, l'utilisation pour un tel but de l'abaissement de la chronaxie ne serait possible que si la chronaxie était toujours en rapport simple proportionnel avec l'excitabilité du nerf, ce qui n'est visiblement pas le cas... Par contre, la méthode de la chronaxie paraît être un moyen très précieux pour découvrir des différences dans le mécanisme d'action des anesthésiques locaux. »

Après avoir renoncé à construire ou à utiliser des courbes « concentration-action » pures, libérées du facteur temps, après avoir, comme nous venons de l'exposer, construit des courbes « concentration-action en un temps donné », les auteurs cherchèrent à établir des courbes « concentration-temps pour une action donnée ». Ils cherchèrent, plus particulièrement en ce qui

concerne les modifications de la conductibilité, à établir des courbes « concentration-temps nécessaire pour obtenir une baisse donnée de chronaxie (20 ou 30 %) », ou « concentration-temps nécessaire pour obtenir une augmentation donnée (25, 50 ou 100 %) de rhéobase » ou « concentration-temps nécessaire pour obtenir la suppression complète de la conductibilité ».

Ils obtinrent ainsi des courbes régulières, mais d'interprétation difficile car les rapports variaient avec la profondeur de l'action choisie. Aussi, pour chercher une dernière fois à éliminer le facteur temps, les auteurs tentèrent-ils de déterminer la concentration produisant un effet donné pour un temps infini, ce qui, dans leur esprit, leur aurait permis, en fin de compte, de connaître les rapports d'activité des substances parvenues à l'équilibre final de répartition. Pour ceci ils prirent pour base de leurs calculs les deux formules qui donnent, « d'après les constatations faites jusqu'à ce jour », les relations existant entre les concentrations seuils qui agissent encore pour $t = \infty$ et les effets gradués servant de tests ⁽⁵⁶⁾. Sans entrer dans l'exposé, du reste fort intéressant, de ces formules et des applications qu'ont tenté d'en faire les auteurs allemands, disons qu'aucune des deux formules ne s'est montrée propre à atteindre le but fixé.

d) Nous pouvons maintenant, en réunissant toutes les données apportées par W. LAUBENDER et M. SAUM, faire les observations suivantes :

α) Dans les conditions mêmes que nous avons indiquées, en appliquant la solution anesthésique locale au lieu de l'excitation,

⁽⁵⁶⁾ La première de ces formules : $x - a = k^{-y}$ (où x = concentration du toxique, y = temps, a = concentration seuil pour $t = \infty$, k constante liée à la vitesse d'action) a été tout d'abord établie par JUCKOFF (*Vers. z. Auffindung eines Dosierungsgesetzes*, Vogel, Leipzig, 1895) pour connaître la vitesse de l'hémostase sous l'influence de concentrations de narcotiques différents, et a été trouvée par W. LAUBENDER utilisable, pour calculer la vitesse d'interruption de la conductibilité des nerfs sensitifs sous l'influence de la cocaïne (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 137, 1928, p. 25).

La deuxième de ces formules : $1 - \frac{a}{x} = k^{-y}$ a été déduite de l'examen d'une simple expérience de diffusion de W. LAUBENDER (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 144, 1929, p. 8).

les auteurs n'ont pas vraiment retrouvé, pour la cocaïne et pour la pantocaïne, les relations régulières entre concentrations et baisses de chronaxie que l'un de nous avait signalées pour la cocaïne et d'autres anesthésiques locaux du même titre et qui ont été retrouvées, à maintes reprises, par l'autre ⁽⁵⁷⁾. Il n'est pas douteux que les divergences sont comme nous l'avons déjà dit, dues au fait que les auteurs allemands n'ont pas vu, ou n'ont pas tenu compte de la phase chronaxique passagère, minima, indépendante du temps, suivie d'une hausse secondaire qui est à la base de toutes nos expériences, baisse maxima de chronaxie qui, pour les doses fortes peut se produire avant la dixième minute, et, qui pour les doses moyennes se produit généralement vers la trentième ou la quarantième minute. Ils ont, de ce fait, été obligés de tenir compte de valeurs chronaxiques liées au temps et beaucoup trop tardives.

3) Dans des conditions différentes de celles que nous avons indiquées, en appliquant la solution anesthésique locale en aval du lieu d'excitation, les auteurs ont trouvé des variations de chronaxie plus régulières mais tout à fait différentes de celles constatées en utilisant le dispositif précédent.

N'ayant pas utilisé nous-mêmes ce mode opératoire nous ne voulons pas discuter les résultats trouvés. Nous faisons simplement remarquer que ces recherches ne correspondent en rien à celles qu'a toujours préconisées L. LAPICQUE. Il n'est pas douteux, en effet, que la chronaxie caractérise l'état de l'endroit même du tissu où est portée l'excitation, et seulement l'état de cet endroit, à condition, bien entendu, que l'excitation du tissu soit nettement visible et visible immédiatement, par conséquent, dans notre cas particulier à condition que la transmission de l'excitation au muscle puisse se faire sans obstacle. Créer cet obstacle, par application de l'anesthésique local en aval du point d'excitation, c'est-à-dire supprimer ou diminuer la conductibilité du nerf, c'est-à-dire supprimer ou retarder l'apparition du test de l'excita-

(57) Voir : A. QUEVAUVILLER, *Thèse de Pharmacien Supérieur*, Paris, 1938.

tion, ce n'est pas modifier la chronaxie du lieu d'excitation, c'est simplement rendre la mesure que nous pouvons en faire par nos instruments et nos sens, dépendante d'un nouveau facteur, facteur de transmission de l'excitation d'influence mal connue. Il se pose là un nouveau problème, dont l'intérêt paraît être grand, mais qui ne se confond pas avec celui qu'on a toujours envisagé jusqu'ici dans les études chronaximétriques. En tout cas il ne nous semble pas étonnant d'obtenir, par ce deuxième mode opératoire, des résultats différents de ceux que donne le premier.

7) Enfin, et c'est le point que nous retiendrons plus particulièrement, la percaïne semble se comporter de façon toute particulière, cette particularité étant marquée, pour les doses fortes, par une diminution de rhéobase, et une augmentation de chronaxie préliminaire, et pour toutes les doses, en général, par une irrégularité d'action assez nette ⁽⁵⁸⁾.

Remarquons qu'une telle différence d'action, faisant de la percaïne un corps atypique, s'expliquerait, assez bien, par la constitution chimique particulière de ce corps. On sait, en effet, que la stovaïne, la novocaïne, la butelline, la tutocaïne, la pantoocaïne... sont des esters benzoïques ou aminobenzoïques d'aminos-alcools possédant les groupements anesthésiques de la cocaïne. Par contre, la percaïne est d'origine toute différente. Sa préparation est la suite de la mise en évidence des propriétés anesthésiques locales de la quinine, et elle possède une constitution voisine de celle de ce dernier alcaloïde. C'est le chlorhydrate de la diéthyléthylène diamide de l'acide α -butyloxyinchoninique.

Nous avons déjà exposé ici dans une communication à la *Société d'Anesthésie* nos propres recherches, effectuées sur l'action de la percaïne ⁽⁵⁹⁾. Examinons, auparavant, les considérations

⁽⁵⁸⁾ Il est cependant à signaler que D. BOVET (*Arch. Int. Pharm.*, t. **41**, 1931, p. 103) a pu comparer l'activité de la percaïne avec celle d'un autre corps, sur le nerf lingual du chien, en utilisant la méthode chronaximétrique telle que nous l'avons décrite.

⁽⁵⁹⁾ J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER, *Anesthésie et Analgésie* t. **3**, 1937, n° 4, p. 475 et p. 480.

théoriques présentées par les auteurs allemands pour essayer de comprendre le comportement particulier de cette substance.

B. — *Examen des considérations théoriques, développées par W. Laubender et M. Saum pour ce qui concerne les variations concomitantes de la chronaxie et de la rhéobase.*

Les auteurs allemands partant, pour autant que nous puissions le comprendre, de la pensée que, dans l'action des anesthésiques locaux du type cocaïnique, la marche vers l'inexcitabilité se marque par une diminution de chronaxie concomitante à une augmentation de rhéobase, et ayant constaté, avec étonnement, que dans le cas de la percaïne (0 gr. 4 à 0 gr. 6 %) l'inexcitabilité était, au contraire, parfois, précédée d'une hausse de chronaxie et d'une baisse de rhéobase, se sont demandés s'il était possible de trouver une explication plausible à ces faits pour eux exceptionnels. Pour ceci, les pharmacologues allemands, après avoir pénétré dans les études théoriques, présentées par L. LAPICQUE pour expliquer entre autres les variations simultanées de la chronaxie et de la rhéobase, utilisèrent ces considérations pour pouvoir comparer entre elles, les valeurs théoriques et expérimentales de la chronaxie, et constatant des différences, ils émisent des hypothèses pour pouvoir les expliquer.

Pour rendre les explications des auteurs allemands plus compréhensibles nous ne nous bornerons pas à en rappeler les différents points, nous les signalerons au passage mais en les complétant par les considérations originales de L. LAPICQUE. Nous présenterons, ensuite, la discussion de cette argumentation.

a) L. LAPICQUE ⁽⁶⁰⁾ après avoir construit, expérimentalement sur un grand nombre de tissus excitables, les courbes de la Fig. 1, en fonction du temps de passage du courant, courbes, l'une de variation du voltage liminaire, l'autre de variation des quantités d'électricité dépensées, a cherché à expliquer ces lois de

⁽⁶⁰⁾ L. LAPICQUE, L'excitabilité en fonction du temps (*Presses Universitaires*, Paris, p. 163).

variation. Pour cela il a imaginé des modèles physiques (électriques ou hydrauliques) capables de mettre en évidence des processus de variation comparables.

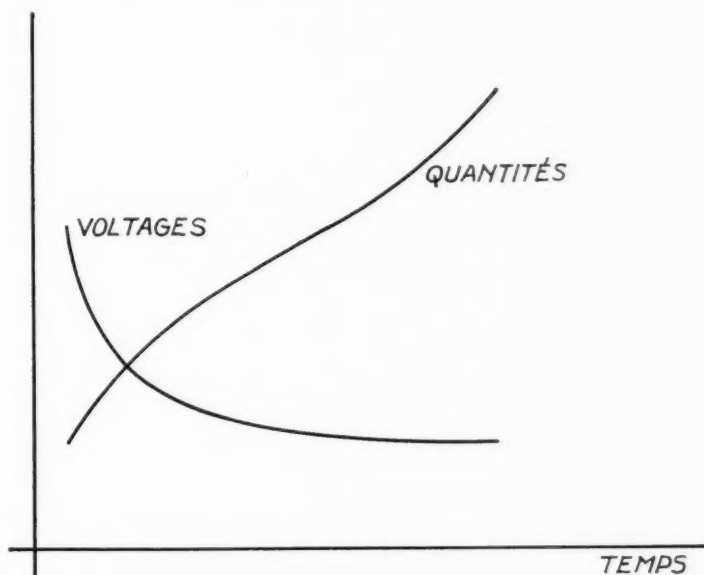


Fig. 1. — Courbes des voltages linéaires des quantités d'électricité en fonction du temps de passage du courant galvanique (d'après L. LAPICQUE).

En 1907, il a proposé le schéma électrique suivant (Fig. 2), où la membrane cellulaire polarisable perméable à certains ions, est représentée par un condensateur C, pourvu d'une dérivation r (condensateur à fuite).

Pour porter à un potentiel v , au bout d'un temps t le condensateur C à l'aide d'une source de potentiel constant V le calcul donne la relation suivante :

$$v = V \frac{R+r}{r} \left(1 - e^{-\frac{t}{RC} \cdot \frac{R+r}{r}} \right).$$

Posons m le potentiel auquel doit être porté le condensateur pour déclancher l'excitation. Remplaçons v par cette valeur et m dans l'expression ci-dessus et tirons V . On trouve

$$V = m \frac{R+r}{r} \frac{1}{1 - e^{-\frac{t}{RC} \cdot \frac{R+r}{r}}}$$

si l'on pose

$$x = m \frac{R+r}{r}$$

$$\tau = RC \cdot \frac{r}{R+r}$$

on peut écrire :

$$V = \frac{x}{1 - e^{-\frac{t}{\tau}}}$$

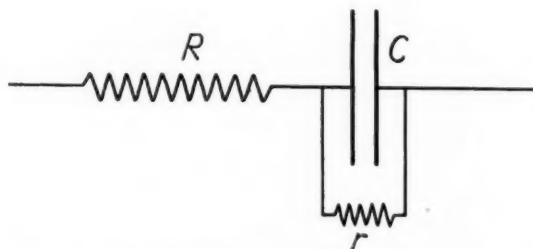


Fig. 2. — Schéma du condensateur à fuite (d'après L. LAPICQUE).

Cette formule, d'après L. LAPICQUE, donne une courbe V en fonction de t à peu près en accord avec l'expérience, mais la courbe Vt , en fonction de t , donne des valeurs trop fortes pour les temps courts. L'auteur fut donc obligé de renoncer à expliquer de cette façon les lois de variation des processus expérimentaux, « cette formule théoriquement inexacte, étant en outre empiriquement inutilisable, doit être abandonnée. »

Pourtant, L. LAPICQUE avait trouvé à cette formule un autre intérêt, c'est celui que les auteurs allemands ont retenu. Il a cher-

ché, en s'appuyant sur elle, à expliquer les variations inverses de la rhéobase et de la chronaxie.

En effet, x est la rhéobase, puisque $V = x$ pour t très grand ($e^{-\frac{t}{\tau}} = 0$) ; τ est une constante qui, multipliée par $\frac{\log 2}{\log e}$ donne la chronaxie (valeur de τ pour $V = 2x$).

Par ailleurs, on peut assimiler R à la somme suivante : résistances instrumentales, en dehors du nerf, y compris les électrodes impolarisables, résistance du nerf interposé aux électrodes. On peut enfin, assimiler r à la résistance de membrane à la cathode.

Comme r est toujours petit par rapport à R , on peut, dans les formules précédentes :

$$x = m \frac{R + r}{r} \quad \tau = RC \frac{r}{R + r}$$

négliger le membre additif r . On obtient donc finalement

$$x = m \cdot \frac{R}{r} \quad \text{et} \quad \tau = RC \frac{r}{R} = C r.$$

Or, d'après W. LAUBENDER, on peut admettre avec L. LAPICQUE que la narcose se produit par diminution de r (augmentation de perméabilité), on s'expliquerait donc, ainsi, d'abord, que, sous l'influence des narcotiques, la rhéobase (x) augmente, et la chronaxie ($\tau \propto \frac{\log 2}{\log e}$) diminue, et, ensuite, que (puisque, dans l'une des équations r est au dénominateur et, que dans l'autre, il est au numérateur) rhéobase et chronaxie varient en sens inverse. « Si donc, exposent les auteurs allemands, on admet pour la cocaïne, que le changement de la rhéobase et de la chronaxie ne repose que sur une diminution progressive de r , on aura, pour deux rhéobases x_0 et x_1 se succédant, et pour les chronaxies correspondantes les relations

$$\frac{\tau_1}{\tau_0} = \frac{x_0}{x_1} \quad)$$

En effet, cette égalité résulte bien des équations :

$$x_0 = m \frac{R}{r_0} ; \tau_0 = C \cdot r_0, \quad \text{et} \quad x_1 = m \cdot \frac{R}{r_1} ; \tau_1 = C \cdot r_1$$

et

$$\frac{x_0}{x_1} = \frac{r_1}{r_0} ; \quad \frac{\tau_1}{\tau_0} = \frac{r_1}{r_0}.$$

On voit donc que si l'on admet l'équation primordiale présentée par L. LAPICQUE, et certains points particuliers sur lesquels nous insisterons plus loin, il est possible, en connaissant le changement concomitant de la chronaxie, de connaître le changement de la rhéobase, et inversement. S'appuyant sur ces équations, W. LAUBENDER et M. SAUM ont donc voulu comparer, connaissant le changement de la rhéobase, la valeur chronaxique calculée, à la valeur de la chronaxie trouvée. Ils ont déduit, de la comparaison de ces deux valeurs, le quotient $Q = \frac{\tau \text{ trouvé}}{\tau \text{ calculé}}$.

Les auteurs ont constaté, ainsi, aussi bien sur leurs propres chiffres que sur ceux trouvés, dans les mêmes conditions, par l'un de nous ⁽⁶¹⁾, que τ calculé est toujours (après 30, 60, 90 minutes d'action) plus petit que τ trouvé. Le quotient Q est donc toujours plus grand que 1 et il est d'autant plus grand que les concentrations de cocaïne, mises en expériences, sont plus grandes, et, généralement, que la durée d'action est plus grande. Sur la foi de ces considérations, les auteurs admettant que la rhéobase est plus fortement modifiée qu'elle ne devrait l'être (puisque la chronaxie, calculée à partir de cette modification est trop petite), pensèrent que cette modification trop grande était peut-être due à une augmentation de la résistance à l'anode (R plus grand).

Procédant aux mêmes calculs, W. LAUBENDER et M. SAUM trouvèrent, avec la pantocaïne, les mêmes résultats, mais, avec la percaïne, des résultats tout à fait différents. Ils trouvèrent, ainsi, dans ce dernier cas, assez souvent des quotients plus petits

⁽⁶¹⁾ Voir indication 47.

que 1, et constatèrent qu'il n'y a nul parallélisme entre la valeur de ce quotient et l'augmentation de la concentration ou celle de la durée d'action. La percaïne montrait donc ainsi, à nouveau, un aspect particulier, et ce comportement spécial était tel qu'il ne semblait plus y avoir de liaison entre les variations de la rhéobase et celles de la chronaxie.

Après avoir rappelé quelques-unes des constatations faites avec la percaïne (augmentation de chronaxie sous l'influence des fortes doses, abaissement toujours petit de ce paramètre), les auteurs admirent que, sous l'influence de cet anesthésique local se produisaient des influences de sens contraire, les unes, présentes également dans l'action des deux autres anesthésiques, tendant à abaisser la chronaxie, les autres, spéciales à la percaïne, tendant à l'augmenter.

Pour rendre tangibles ces influences, W. LAUBENDER et M. SAUM se reportèrent aux équations présentées plus haut :

$$x = m \cdot \frac{R}{r} \quad \text{et} \quad z = Cr.$$

L'influence, commune à tous les anesthésiques, étant, rappelons-le, pour eux, la diminution de r qui entraîne la diminution de x et l'augmentation de z , l'influence spéciale à la percaïne leur parut pouvoir être exprimée par l'augmentation de C . De telle sorte que, d'une part, la valeur de z dépend de la force relative de l'augmentation de C et l'abaissement de r , et d'autre part que la rhéobase z , ne s'exprimant pas en fonction de C , reste totalement indifférente aux variations de ce facteur ce qui expliquerait la dissociation des variations des deux paramètres. En résumé, en transposant la signification de ces valeurs au phénomène constaté sur le vivant, il faudrait admettre que, pour la percaïne se produit non seulement une augmentation de perméabilité à la cathode (r plus petit), mais encore, parfois, une augmentation des propriétés de condensateur des couches limites cellulaires (C plus grand).

En somme, W. LAUBENDER et M. SAUM, surpris par les constatations faites avec la percaïne, réalisant, probablement, assez difficilement la signification réelle des variations de la chronaxie, et cherchant à attacher ces variations à l'apparition de l'inexcitabilité, ont voulu s'appuyer sur les considérations mêmes de L. LAPICQUE pour parvenir à comprendre quelles conditions devaient être réalisées pour permettre l'apparition des phénomènes normaux et surtout celle des phénomènes exceptionnels.

De ce point de vue n'hésitons pas à louer les auteurs, un tel effort est pour les pharmacologues réellement exceptionnel. Pourtant il faut bien reconnaître que l'on peut opposer au raisonnement des auteurs allemands plusieurs objections :

2) La formule primordiale, présentée par L. LAPICQUE, s'appuie sur un modèle schématique artificiel. Elle n'a été présentée que pour essayer de vérifier les constatations faites sur le vivant, et malgré toute l'ingéniosité dépensée, son auteur a dû constater qu'elle était « théoriquement inexacte et empiriquement inutilisable ». Il a donc dû l'abandonner. Il est donc un peu fallacieux de vouloir comprendre des faits expérimentaux constatés sur le vivant par la considération d'équations construites sur des modèles inertes, et déjà reconnues comme inapplicables au vivant.

3) A la base de tout le raisonnement se trouve l'idée que r (qui dans l'esprit des auteurs représente la résistance de membrane du nerf à la cathode) est abaissé (perméabilité plus grande) sous l'influence de la narcose. Or, nous avons vu, en étudiant l'hypothèse soulevée par J. SIVADJIAN que les rapports entre narcose et perméabilité sont encore loin d'être vraiment connus, et que si l'on peut admettre, avec la majorité des auteurs, l'existence d'une augmentation de perméabilité sous l'influence des narcotiques, ce n'est qu'à la fin de l'action des doses moyennes, ou sous l'influence des doses fortes. Pour les doses faibles, et pour le début des doses moyennes, on admet, au contraire, généralement, une diminution de la perméabilité.

γ) Il est bien connu, et les auteurs allemands, du reste, ne l'ignorent pas, que les mesures de la rhéobase sont fortement dépendantes des conditions expérimentales, alors que celles de la chronaxie le sont beaucoup moins. Il est donc, *a priori*, un peu risqué de chercher à passer (en admettant même que la formule, si simple, $\frac{\tau_1}{\tau_0} = \frac{r_0}{r_1}$ soit toujours applicable) de la valeur de la rhéobase à celle de la chronaxie.

δ) Sur le modèle imaginé par L. LAPICQUE, la différence de C et de r est très visible. En est-il ainsi si nous considérons le tissu excitable lui-même ?

Dans l'excitation du nerf, peut-on considérer que r (c'est-à-dire la perméabilité de la couche limite à la cathode) puisse varier sans que C (propriétés de condensateur de cette couche limite) en subisse l'influence ? Il semble que la réponse à cette interrogation soit plutôt négative.

C. — Quoiqu'il en soit il semble déjà bien intéressant que les auteurs allemands aient pour expliquer leurs constatations expérimentales, été amenés à considérer, d'une part, la narcose (mouvement de r), d'autre part les actions secondaires, des divers narcotiques (mouvement de C). Et, en effet, comme nous l'avons dit, dans un autre chapitre, si nous ne connaissons pas encore exactement les relations qui unissent narcose et chronaxie et celles qui unissent narcose et perméabilité, c'est que, presque jamais, on n'a pensé à la nécessité de séparer état de narcose de l'action totale du narcotique. Mais, il faut, semble-t-il, aller encore plus loin dans cette direction. Il faut quitter le domaine théorique, d'applicabilité tout à fait douteuse, et pénétrer plus avant dans le domaine expérimental.

C'est ce que nous avons tenté de faire, d'abord en cherchant, pour les conditions expérimentales où nous sommes placés, à relier par une équation simple (basée sur les conceptions de H. LASSALLE, reprises et adaptées pour notre cas, par L. LAPICQUE) les variations de la rhéobase et de la chronaxie à celles de l'excita-

bilité, ensuite en mesurant la résistance du segment nerveux soumis à l'action des différents anesthésiques ⁽⁶²⁾.

Les résultats ainsi trouvés nous ont permis, d'une part, de démontrer directement que l'hypothèse, soutenue par J. SIVADJIAN d'une longue hyperexcitabilité prénarcotique (s'exprimant par la baisse primaire de chronaxie) n'est pas soutenable, d'autre part de comprendre mieux par quelles actions spéciales, la percaïne se distingue des anesthésiques cocaïniques habituels. Il nous ont permis, enfin, par l'application de la formule d'excitabilité, formule où entrent les trois termes essentiels du problème (chronaxie, rhéobase, résistance du segment nerveux) d'écarter les difficultés que présente l'étude de substances narcotiques de type particulier.

III. — PRINCIPES DE LA MESURE DE LA RÉSISTANCE, AU COURANT GALVANIQUE, DU SEGMENT NERVEUX SOUMIS A L'ACTION MÉDICAMENTEUSE.

EXPRESSION DE L'EXCITABILITÉ PAR LA FORMULE ÉNERGÉTIQUE, SELON H. LASSALLE ET L. LAPICQUE : $\frac{1}{R \times (2I)^2 \times \tau}$.

A. — *Principes de la mesure de la résistance du nerf au courant électrique.*

a) L'un de nous, travaillant sous la direction de H. CARDOT, avait remarqué, dans des recherches restées inédites, que, sous l'action de la paraphénoxybenzhydrylamine, la chronaxie du nerf moteur de *Rana esculenta* baissait en même temps que le voltage

⁽⁶²⁾ Bien que, par cette mesure, nous ne soyons pas capables de dissocier la résistance de conduction du segment nerveux (partie de R) de la résistance de la couche limitante du nerf, à la cathode (r), nous savons que les chiffres obtenus, qui traduisent simplement la résistance totale, sont tout à fait caractéristiques.

rhéobasique, ce qui constituait une nette anomalie à la règle de la variation en sens inverse des deux paramètres.

Il avait, alors, mesuré l'intensité rhéobasique, et voyant qu'elle montait, il en avait déduit que la résistance du tronc nerveux devait baisser.

Pour mesurer l'intensité rhéobasique il avait intercalé, dans le circuit du nerf, un galvanomètre à miroir dans lequel il faisait passer après avoir déterminé la chronaxie, un courant constant sous voltage rhéobasique. L'instrument ayant été étalonné au préalable, on pouvait connaître ainsi l'intensité d'où l'on pouvait déduire, par calcul, la résistance de la préparation.

Mais en opérant de la sorte, on risquait, puisque le temps de stabilisation du spot était de quelques secondes, de modifier par des phénomènes de polarisation, ou de fatigue, l'état du segment de nerf en expérience. En fait, les valeurs de résistance calculées à l'état normal, étaient assez variables. Aussi, dans les essais entrepris à la suite des objections de J. SIVADJIAN et de W. LAUBENDER, nous sommes-nous adressés à une autre technique qui nous a permis de mesurer simultanément la rhéobase, la chronaxie et la résistance du tronc nerveux moteur au courant galvanique, technique dont voici le principe :

Le voltage rhéobasique étant déterminé, on note quelle est la déviation maximum du spot d'un galvanomètre balistique, en série avec la préparation, provoquée sous ce voltage, par une onde rectangulaire de $1/10^e$ de seconde (mesurée au « Chronaximètre de précision » de L. LAPICQUE). On mesure ensuite la chronaxie, vérifie le voltage rhéobasique comme d'habitude, puis à l'aide d'un inverseur, on substitue à la préparation une boîte de résistances étalonnées. On cherche alors sous voltage rhéobasique et en faisant passer le courant pendant $1/10^e$ de seconde, quelle est la résistance qui fait s'arrêter le spot à la même position maximum que celle donnée, dans les mêmes conditions, par la préparation. On a ainsi, par substitution, la résistance au courant galvanique du tronc nerveux en expérience. Connaissant le voltage rhéoba-

sique et la résistance de la préparation, il est possible de calculer l'intensité rhéobasique, dont on peut d'ailleurs connaître la valeur approchée en étalonnant au préalable le galvanomètre.

On trouvera, dans la thèse que l'un de nous ⁽⁶³⁾ va soutenir bientôt, les additions faites au montage classique de la mesure de la chronaxie par les courants rectangulaires, les détails techniques nécessaires pour faire des mesures correctes, et la discussion de la valeur des termes ainsi obtenus.

B. — Expression de l'excitabilité du nerf, dans les conditions de nos recherches, par la formule énergétique selon H. LASSALLE et L. LAPICQUE.

Nous ne voulons pas insister, ici, sur la valeur de la chronaxie de L. LAPICQUE, comme caractéristique de l'état d'un organe ou d'une cellule excitable. Il est tout à fait à prévoir que l'importance de cette mesure particulièrement indépendante des conditions expérimentales ne fera que croître. Quant aux services que son estimation rend, dès maintenant, au laboratoire et en clinique, ils sont inestimables.

Pourtant nous devons insister encore sur le fait que la chronaxie traduit par elle-même un état et très probablement un état physico-chimique de la cellule, et que sa variation exprime le changement de cet état, mais sans que l'on puisse purement et simplement assimiler cet état à l'excitabilité.

Et, en effet, de l'examen de toutes les formules théoriques qui ont été présentées pour arriver à exprimer les lois de l'excitation au courant galvanique (Loi d'interpolation tirée de l'énergie de L. LAPICQUE, théorie de A. M. MONNIER, etc.) il résulte que celles qui serrent de plus près les données expérimentales mettent en évidence que l'excitabilité d'un tissu considéré est conditionnée par deux facteurs : un facteur d'intensité du courant (ou de voltage sous résistance sensiblement fixe) et un facteur de temps

⁽⁶³⁾ A. QUEVAUVILLER, *Thèse de Pharmacien Supérieur*, Paris, 1938.

de passage de ce courant, caractéristique de l'organe excité. C'est le grand mérite de L. LAPICQUE d'avoir fixé expérimentalement, la détermination de ces deux paramètres à deux mesures expérimentales qui sont chacune un seuil d'efficacité pour le courant constant : la rhéobase et la chronaxie.

Il en résulte avec évidence que toute formule de l'excitabilité devra tenir compte, pour être acceptable en pratique, non seulement de la chronaxie, mais aussi de la rhéobase, non pas d'un seul, mais des deux paramètres.

Quelques essais ont été faits dans ce sens.

En 1927, OZORIO DE ALMEIDA ⁽⁶⁴⁾ à la suite de sa théorie de l'excitation, a démontré que le « temps utile » était égal à 3,23 chronaxies. Pour caractériser l'état d'excitabilité d'un tissu il a proposé le rapport $\frac{\text{rhéobase}}{\text{temps utile}}$ soit $\frac{\text{rhéobase}}{3,23 \text{ chronaxies}}$, rapport qu'il a nommé *chronobase*. Mais en 1931 ⁽⁶⁵⁾, ayant modifié sa théorie, il est arrivé à l'égalité temps utile = 6,72 chronaxies, et n'a plus reparlé de chronobase qui, dans ce cas, serait devenue $\frac{\text{rhéobase}}{6,72 \text{ chronaxies}}$.

RENQVIST et HIRVONEN ⁽⁶⁶⁾, considérant que le désaccord, avec les données expérimentales et pour les temps courts, de la loi d'HOORWEG-WEISS : $Q = z + \beta t$ est dû à un artefact expérimental, ont proposé, en 1932, pour définir l'excitabilité, le facteur z qui est une quantité d'électricité égale au produit de la chronaxie par la rhéobase (en effet, $i = \frac{z}{t} + \beta$ qui pour $t = \tau$ (chronaxie), R étant la rhéobase, peut s'écrire $z = R \tau$),

Mais, on sait, que le plus souvent la chronaxie et la rhéobase varient en sens inverse, comme l'ont signalé H. CARDOT et H. LAU-

⁽⁶⁴⁾ OZORIO DE ALMEIDA, *Ann. Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, t. **3**, 1927, p. 129.

⁽⁶⁵⁾ OZORIO DE ALMEIDA, *Ann. Physiol. et Physico-Chim. Biol.*, t. **7**, 1931, p. 109.

⁽⁶⁶⁾ RENQVIST, HIRVONEN, UOTILA, *Skand. Arch. Physiol.*, 1932, t. **65**, p. 60.

GIER ⁽⁶⁷⁾ et l'on sait même par Ph. FABRE ⁽⁶⁸⁾ que, dans l'électrotonus, le produit, rhéobase \times chronaxie, est sensiblement constant. Or, on sait que le cathélectrotonus s'accompagne d'une augmentation d'excitabilité puisque avec la bobine d'induction, le seuil est abaissé, et que l'anélectrotonus provoque une diminution d'excitabilité. La proposition de RENVIST et HIRVONEN, s'appuyant du reste sur des prémisses douteuses (Loi de HOORWEG-WEISS exacte) ne serait donc pas à retenir.

La conception la moins discutable est celle de H. LASSALLE ⁽⁶⁹⁾. Cet auteur évalue l'excitabilité, c'est-à-dire « l'aptitude plus ou moins grande d'un élément à réagir aux incitations dynamogéniques » par l'inverse de l'énergie nécessaire pour déclencher l'excitation. Il arrive, ainsi, à l'indice $E = \frac{I}{V^2}$, où V est le voltage rhéobasique et τ la chronaxie.

L. LAPICQUE ⁽⁷⁰⁾ partant de la conception de H. LASSALLE, a admis que cette expression de l'excitabilité pouvait donner des résultats précis et significatifs sous les conditions suivantes : opérer d'une façon telle que les mesures d'intensité soient le plus possible indépendantes des conditions expérimentales ⁽⁷¹⁾, uti-

⁽⁶⁷⁾ H. CARDOT et H. LAUGIER, *C. R. Soc. Biol.*, 1914, t. 76, p. 249.

⁽⁶⁸⁾ Ph. FABRE, *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 942.

⁽⁶⁹⁾ H. LASSALLE, *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 98, p. 273.

⁽⁷⁰⁾ L. LAPICQUE, *Scientia*, 52, n° 264, 10, 1932, p. 282 ; *Cours de Physiologie*, 1935, fasc. 4, p. 138, Paris.

⁽⁷¹⁾ Il faut bien se rendre compte, en effet, que, dans cette expression, on introduit la rhéobase, avec toutes ses imprécisions, imprécisions qui proviennent du fait que l'élément important, pour l'excitation, n'est pas tant l'intensité du courant que la densité de ce courant au niveau de l'élément excitable. Comme il n'est pas possible de déterminer cette densité, il faut, de toute évidence, pour pouvoir mettre en jeu l'intensité, que la densité ne change pas, et par conséquent que la surface soumise à l'excitation reste inchangée. Il en résulte qu'il ne nous sera pas loisible, par exemple, de comparer l'excitabilité d'un tissu (nerf) à celle d'un autre (muscle) et que seuls rentreront dans les cas admissibles ceux où l'on « fera agir sur une préparation excitable un facteur physique ou une substance pharmacodynamique sans rien changer du dispositif de l'expérience, car l'énergie réellement employée à stimuler l'élément excitable, est alors vraisemblablement toujours la même partie de l'énergie totale dépensée dans le circuit ». Ces simples considérations suffisent à faire sentir la supériorité à certains points de vue de la mesure de la chronaxie, paramètre beaucoup plus indépendant des conditions expérimentales que la rhéobase et qui seul permet les comparaisons du type signalé plus haut : nerf, muscle (isochronisme), nerfs d'espèces différentes, etc...

liser, pour le passage du courant, des temps qui soient, d'une part, toujours sensiblement du même ordre pour que les facteurs de variation se fassent sentir également, d'autre part d'une durée suffisamment petite pour que l'on se trouve dans la zone où, l'intensité liminaire variant avec la durée du passage du courant, l'énergie puisse être considérée, toutes choses égales d'ailleurs, comme suffisamment constante d'un stimulus à l'autre.

Pourtant, l'expression proposée par H. LASSALLE ⁽⁷²⁾, exprime l'inverse de l'énergie électrique dépensée dans tout le circuit d'excitation dont la résistance est sensiblement constante. L'énergie électrique réellement dépensée dans la préparation, dans le cas de l'excitation galvanique (qui est le nôtre par l'emploi du chronaximètre) s'exprime par ri^2t (r étant la résistance du segment nerveux, i l'intensité du courant et t le temps de passage du courant).

Or, nous savons, que sous l'influence de certains poisons, on assiste à des variations souvent profondes de résistance. Nous avons donc été amenés à faire entrer en ligne de compte non pas le voltage rhéobasique, mais l'intensité rhéobasique I et la résistance R du nerf. D'autre part, considérant l'énergie dépensée au moment où l'intensité étant double de la rhéobase, le temps t définit la chronaxie τ , nous avons, finalement, admis comme expression de l'excitabilité $\frac{1}{R(2I)^2\tau}$.

(72) La notation de H. LASSALLE, $\frac{1}{R(2I)^2\tau}$, a donné d'utiles renseignements à quelques auteurs dont M. NIVET, *C. R. Soc. Biol.*, t. **116**, 1934, p. 1013. MONNIER et JASPER, *Congrès international de Physiologie*, 1932, p. 184. Elle a été utilisée par P. K. KNOEFEL, dans le travail dont nous avons parlé (voir référence 15). Cet auteur exprime l'énergie par $1/2 CV^2$ puisqu'il emploie les condensateurs et suppose la résistance du tissu nerveux constante. Il ne fait aucune mention des conceptions de H. LASSALLE et de L. LAPICQUE dont les publications sont pourtant bien antérieures à la sienne.

C. — *De quelques autres précisions apportées à la mesure des paramètres de l'excitabilité, à l'évaluation de cette valeur par la formule choisie, et à la comparaison de l'action des anesthésiques locaux.*

Ces améliorations seront plus spécialement décrites dans la thèse que présentera l'un de nous ⁽⁷³⁾. Disons simplement que nous avons observé les points suivants :

1^o Pour les essais où la mesure de la chronaxie n'a pu donner de résultats directement utilisables, par exemple, comme nous le montrerons tout à l'heure, pour les essais de comparaison entre l'activité du chlorhydrate de cocaïne et celle de la percaïne, nous avons utilisé le calcul de l'excitabilité selon l'expression énergétique de H. LASSALLE et L. LAPICQUE.

Mais, en considérant les variations de cette valeur nous n'avons plus retrouvé l'évolution phasique caractéristique de la chronaxie (variation qui nous permettait de noter un maximum de baisse), nous n'avons constaté qu'une baisse régulière tendant, pour les faibles doses à un état d'équilibre, et, pour les doses fortes, à l'état d'inexcitabilité. Pour pouvoir construire, dans ces conditions nouvelles, la courbe concentration-action (c'est-à-dire la courbe concentration — baisse d'excitabilité) nous avons été obligés de choisir un temps d'action. Contrairement à W. LAUBENDER et M. SAUM, nous nous sommes bien gardés de le prendre de trop longue durée. Certains que la remontée de la chronaxie indique un important changement d'état du nerf, et, en particulier, la fin de l'état de narcose pure *directement réversible*, nous avons choisi comme temps d'action : 40 minutes, durée pour laquelle, avec les doses moyennes des anesthésiques locaux du type de la cocaïne, apparaît ce changement d'état.

2^o Les expériences comparatives ont toujours porté sur des lots d'animaux, homogènes, c'est-à-dire recueillis au même endroit,

(73) A. QUEVAUVILLER, *Thèse de Pharmacien supérieur*, Paris, 1938.

à la même époque, et conservés dans les mêmes conditions. On sait, en effet, que la sensibilité des animaux à l'action anesthésique locale, sur le nerf, est nettement plus grande au début du printemps qu'au cours de l'hiver et en automne.

3° Nous nous sommes astreints à employer pour chaque essai des lots d'animaux nombreux, et à construire pour les mesures de chronaxie, et pour celles de l'excitabilité, avec chaque corps à étudier, la courbe « concentration-action » (c'est-à-dire « concentration-baisse maximum de chronaxie » et « concentration-baisse d'excitabilité au bout de 40 minutes ») au moins avec trois points, chacun de ces points représentant la moyenne d'au moins 4 expériences.

4° Enfin, pour comparer l'action d'un anesthésique local à celle du chlorhydrate de cocaïne, choisie comme type, nous avons voulu, non seulement utiliser, pour bâtir les deux courbes, « concentration-action », le même lot d'animaux et des animaux nombreux, mais encore effectuer simultanément les deux sortes d'essais. Pour ceci, nous avons mis en expérience, en même temps, les deux nerfs sciatiques d'une même grenouille, en traitant chacun d'eux, dans une chambre d'excitation particulière, par l'un ou par l'autre anesthésique. Un dispositif simple permettait de faire passer le courant soit dans l'un soit dans l'autre nerf.

Ainsi, sommes-nous arrivés à éliminer les variations dues aux animaux (poids-sexe-métabolisme saisonnier, etc.).

5° En ce qui concerne les moments des différentes opérations nous avons été amenés à nous arrêter aux dispositions suivantes :

Avant l'action de la solution anesthésique, dissoute en liquide de Ringer, on procède à la stabilisation de la préparation dans ce même liquide. Les essais sont poursuivis de 10 en 10 minutes jusqu'à atteinte de valeurs, à peu près semblables des paramètres. Une préparation bien faite doit se stabiliser en 1/2 heure environ.

Pendant l'action du médicament que l'on applique, autant que possible aux doses moyennes en évitant les doses trop fortes ou trop faibles, les essais sont poursuivis également de 10 en 10 mi-

minutes. Il ne semble pas utile, si l'on a simplement en vue la comparaison des forces anesthésiques relatives, de prolonger l'expérience pendant plus d'une heure après le début de l'action pharmacodynamique, ce temps est très largement suffisant pour mettre en évidence le maximum de baisse de la chronaxie. Quant à la baisse de l'« excitabilité » nous la calculons, répétons-le, à la quarantième minute.

IV. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX OBTENUS DANS L'ÉTUDE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX DU TYPE DE LA COCAÏNE, ET DANS L'ÉTUDE DES SUBSTANCES D'UN AUTRE TYPE CHIMIQUE (PERCAÏNE).

a) *Etude de l'activité du chlorhydrate de cocaïne et de celle du chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylamino éthanol.*

Des essais ont été faits avec ces deux substances, en utilisant des concentrations allant de 0,003 à 0,30 pour 100, concentrations allant de celles suffisamment actives pour obtenir une variation nette à celles qui sont encore assez basses pour que l'inexcitabilité post-narcotique ne vienne pas trop tôt terminer l'expérience.

Pour la présentation de l'ensemble des expériences ainsi effectuées (80 essais avec le chlorhydrate de cocaïne, 180 avec la « novocaïne »), pour la discussion complète des résultats obtenus et leur comparaison avec ceux trouvés par les autres auteurs, nous renvoyons à la thèse de l'un de nous, signalée plus haut (report 73).

Nous nous bornerons à rappeler, en les complétant, les conclusions qualitatives qu'il est possible de tirer des expériences typiques que nous avons déjà communiquées ici ⁽⁷⁴⁾ et à présenter, pour traduire les résultats quantitatifs, d'abord une courbe com-

(74) J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER, *Anesthésie et Analgésie*, t. 3, 1937, p. 475.

plète « concentration-baisse maximum de chronaxie », effectuée avec la cocaïne, puis deux graphiques présentant, l'un les deux courbes de l'action de la cocaïne et de la « novocaïne » construites en utilisant la baisse de la chronaxie, l'autre, les deux courbes de l'action de ces deux mêmes substances, construites en utilisant la baisse de l'excitabilité.

a) *Données qualitatives.*

La résistance du nerf, tout au moins, pour les doses moyennes, est relativement peu touchée par l'action du chlorhydrate de cocaïne. Elle paraît l'être plus fortement par l'action de l'autre substance. Ces variations se font sentir dans le sens d'une baisse de résistance.

Nous n'avons pas, en général, noté de stabilisation ou de remontée de la résistance au moment de la remontée de la chronaxie.

D'une façon générale, nous avons constaté que la baisse de résistance est d'autant plus grande que la valeur de départ de ce paramètre est plus élevée. Par ailleurs, nous n'avons pas vu de relation simple entre la variation de résistance au courant galvanique et la dose de toxique.

Du sens des variations de résistance du nerf, il suit que les modifications relatives de la *rhéobase-intensité* sont plus importantes que celles du voltage rhéobasique.

L'excitabilité, exprimée par la formule énergétique selon H. LASSALE et L. LAPICQUE, baisse, dès le début de l'action anesthésique, et tend, pour les doses moyennes, vers un minimum et pour les doses fortes, vers zéro. Le changement d'état de la préparation nerveuse, si bien marqué par l'évolution phasique de la chronaxie, est ici beaucoup moins visible. Il est masqué par l'influence prépondérante de la rhéobase, à variation phasique peu nette, et aussi par celle de la résistance qui ne présente pas généralement de variation phasique.

Cette baisse d'excitabilité, constatée, ainsi, très régulièrement dès le début de l'action, pour la cocaïne et la « novocaïne »,

nous permet de repousser formellement l'hypothèse, soulevée par J. SIVADJIAN, d'une augmentation d'excitabilité précédant la narcose. En prenant comme test la baisse maximum de chronaxie nous avons donc bien mesuré une action narcotique (et probable-

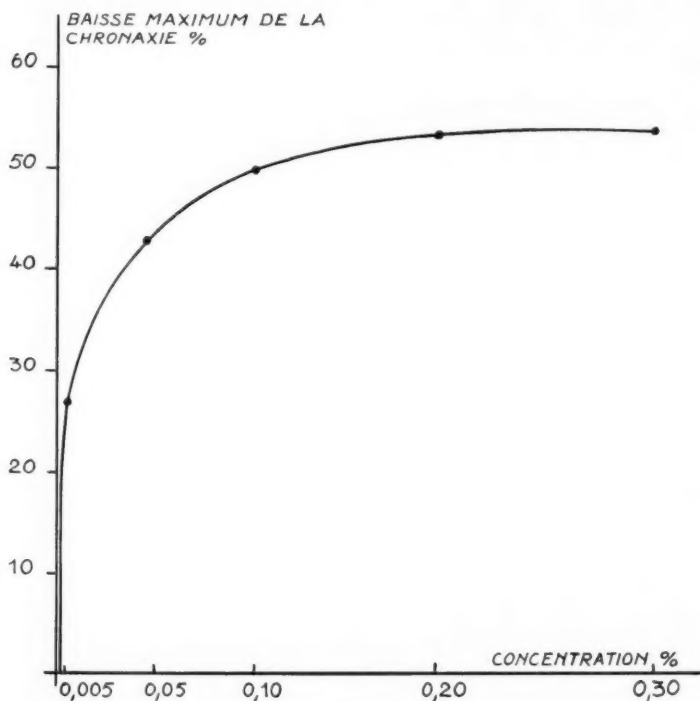


Fig. 3. — Courbe « concentration-action » obtenue avec le chlorhydrate de cocaïne. En ordonnées, baisse maximum moyenne % de la chronaxie ; en abscisses, concentration pour cent.

ment la phase la plus pure de cette action narcotique) et non pas une hyperexcitabilité prénarcotique.

§) *Données quantitatives.*

La régularité des courbes ci-jointes (Fig. 3 et 4), obtenues en

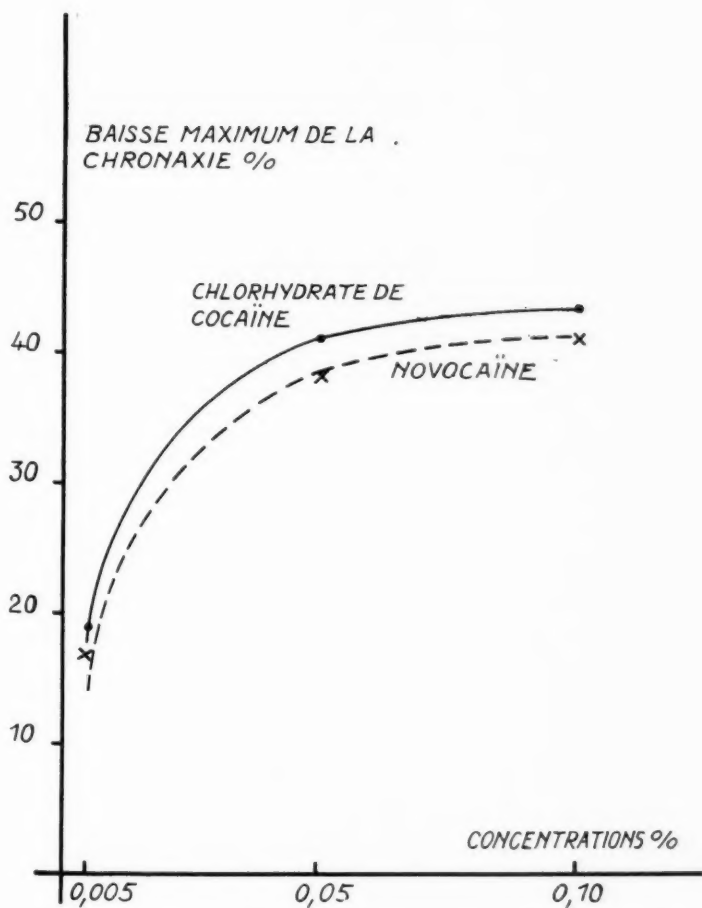


Fig. 4. — Courbes « concentration-action » obtenues avec le chlorhydrate de cocaïne et la novocaïne.

En ordonnées, baisse maximum moyenne % de la chronaxie ; en abscisses, concentration pour cent.

tenant compte de la baisse maximum de la chronaxie et sans que le temps intervienne, confirme entièrement les données apportées, il y a quelques années, par l'un de nous.

Il est donc parfaitement possible, en s'appuyant uniquement sur la mesure de la chronaxie, de comparer à l'activité du chlorhydrate de cocaïne, choisi comme type, celle d'un autre anesthésique, de mode d'action semblable, comme la « novocaïne » ⁽⁷⁵⁾.

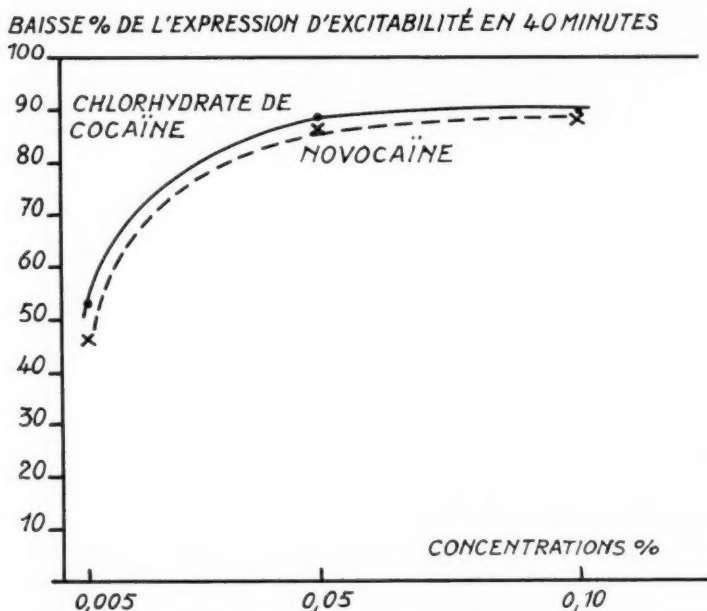


Fig. 5. — Courbes « concentration-action » obtenues avec le chlorhydrate de cocaïne et la novocaïne.

En ordonnées, baisse moyenne de l'expression d'excitabilité pour cent en 40 minutes.
En abscisses, concentration pour cent.

⁽⁷⁵⁾ Il est tout à fait intéressant de signaler que les améliorations apportées à la technique (essais simultanés, en cuves couplées, de la cocaïne et de l'anesthésique à étudier ; construction complète, effectuée en même temps et par conséquent à la même saison, des deux courbes « concentration-action » à comparer ; utilisation, pour cette construction, d'animaux plus nombreux

La mesure de « l'excitabilité », après 40 minutes d'action, n'apporte pas, dans le cas présent, de résultats meilleurs que la simple mesure de la chronaxie (Fig. 5). On verra même, dans la thèse annoncée (voir report 73) que si nous abandonnons la recherche du maximum de baisse de la chronaxie, pour suivre la baisse de ce paramètre en fonction du temps (comme l'ont fait les auteurs allemands), nous trouvons, pourvu que nous n'attendions pas trop longtemps, des résultats au moins aussi bons, et même supérieurs à ceux que donne la considération de l'excitabilité aux mêmes moments.

b) *Etude de l'activité du chlorhydrate de la diéthyléthylène diamide de l'acide α butyloxycinchoninique (percaïne).*

α) Données qualitatives.

Une soixantaine d'essais ont été effectués avec cette substance, à des concentrations allant de 0 g. 002 % à 0 g. 20 %. La dose seuil paraît être 0 g. 003 %.

Les expériences types que nous avons présentées récemment à la Société d'Anesthésie ⁽⁷⁶⁾, nous ont conduits aux conclusions suivantes :

Bien que nous ayons utilisé des concentrations plus faibles ⁽⁷⁷⁾ que celles utilisées par W. LAUBENDER et M. SAUM nous pou-

et provenant d'un lot homogène) ont apporté des résultats parfois différents, mais certainement plus exacts que ceux présentés par l'un de nous, il y a quelques années. C'est ainsi qu'il avait été signalé que le chlorhydrate de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol était, sur le nerf moteur, 5 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne, alors qu'il apparaît ici, que les deux substances ont sensiblement la même valeur.

⁽⁷⁶⁾ J. RÉGNIER, et A. QUEVAUVILLER, *Anesthésie et Analgésie*, t. 3, 1937, p. 475.

⁽⁷⁷⁾ Il est utile de signaler, au sujet des divergences existant entre nos propres résultats et ceux trouvés par les auteurs allemands, à propos des concentrations actives, l'existence d'une différence nette dans l'appareillage utilisé. Alors que l'un de nous, il y a quelques années, utilisait une distance entre les électrodes de 11 millimètres, et que nous avons utilisé, dans les travaux présents, une distance de 20 millimètres, la distance utilisée par les auteurs allemands est seulement de 7 à 8 millimètres. Il y a de ce fait, de nettes différences entre les longueurs, et les volumes de tissu nerveux mis en jeu. Ceci peut modifier la rapidité de l'action médicamenteuse. De plus, nous savons, à la suite des travaux de H. CARDOT, et H. LAUGIER (*C. R. Soc. Biol.* t. 76, 1914, p. 539) que la distance des électrodes influe sur les valeurs de la chronaxie (chronaxie plus grande avec écartement plus grand).

vons confirmer les observations de ces auteurs. La percaïne exerce une action différente de celles qu'exercent la cocaïne et la novocaïne.

On constate, ainsi, des variations peu régulières et souvent rapides de la chronaxie et de la rhéobase, sans qu'il soit possible de mettre en évidence un minimum net pour le premier de ces paramètres. On voit parfois, même, les deux paramètres varier dans le même sens.

De ce fait, on observe des modifications particulières de l'excitabilité se traduisant, par exemple, même au début de l'action de doses relativement fortes, par une période d'hyperexcitabilité.

Enfin, dès le début de l'essai, nous observons une augmentation de la résistance du segment nerveux, qui peut se maintenir assez longtemps et atteindre 10 à 15.000 ohms avec les concentrations fortes.

β) *Données quantitatives.*

Pour connaître la force anesthésique relative de la percaïne et de la cocaïne, il n'est donc pas possible de s'appuyer, comme tout à l'heure, sur le maximum de baisse de la chronaxie. Nous avons étudié ces deux anesthésiques en cuves couplées et calculé la baisse d'excitabilité, après 40 minutes d'action. Les résultats sont exprimés par le graphique suivant (Fig. 6) :

L'examen de ces courbes « concentration-baisse % d'excitabilité en 40 minutes » montre, en premier lieu, que le processus de l'activité narcotique ne suit pas la même loi pour les deux anesthésiques. La courbe percaïnique est loin, en effet, d'être de forme parabolique régulière comme celle de la cocaïne.

Si nous considérons plus particulièrement les doses moyennes, nous voyons que la baisse de 80 %, qui est atteinte en 40 minutes par le chlorhydrate de cocaïne, pour une concentration de 0 g. 05 % n'est atteinte, pour la percaïne, et dans les mêmes conditions, que pour une concentration voisine de 0 g. 15 %. La percaïne est donc, dans les conditions de nos essais (dose moyenne, temps d'action relativement court) sensiblement trois fois plus faible sur le nerf

moteur que la cocaïne ⁽⁷⁸⁾. Nous savons que la percaïne est une substance d'activité spéciale, se fixant lentement mais très fortement.

Pour démontrer le comportement spécial de la percaïne, nous avons procédé à des essais systématiques de lavage de préparations nerveuses traitées par la cocaïne, la novocaïne ou la percaïne, pour connaître les qualités de réversibilité de l'anesthésie

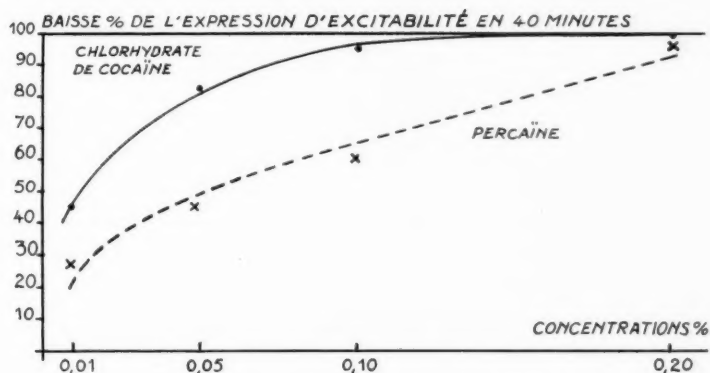


Fig. 6. — Courbes « concentration-action » obtenues avec le chlorhydrate de cocaïne et la percaïne.

En ordonnées, baisse moyenne de l'expression d'excitabilité pour cent en 40 minutes.
En abscisses, concentration pour cent.

produite par chacun de ces corps. On sait que la facilité avec laquelle se produit le retour à l'état normal d'une préparation anesthésiée est une des principales qualités de l'anesthésique.

Or, comme nous l'avons montré ici ⁽⁷⁹⁾, la réversibilité par lavages, est relativement facile avec la cocaïne et la novocaïne. Elle n'est possible avec la percaïne que pour des doses voisines de la concentration seuil, après un temps d'action pharmacodyna-

⁽⁷⁸⁾ Cette évaluation coïncide avec celle de W. LAUBENDER et M. SAUM, trouvée, avec la simple mesure de la chronaxie. Elle paraît être en opposition avec les résultats trouvés par les méthodes utilisant le chariot de Du Bois-Reymond.

⁽⁷⁹⁾ J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER, *Anesthésie et Analgésie*, t. 3, 1937, p. 480.

mique, d'ailleurs assez court. Il semble donc que le mode de liaison de la percaïne avec les constituants protoplasmiques est bien plus solide que celui qui caractérise l'action des deux autres substances.

c) Conclusions relatives à l'activité comparée des anesthésiques locaux étudiés.

Si maintenant nous réunissons l'ensemble de nos constatations, nous pouvons en conclure que la percaïne de type quinique se comporte différemment des deux autres anesthésiques de type cocaïnique (cocaïne, novocaïne).

En ce qui concerne la mesure de la force pharmacodynamique de la percaïne, nous nous rallions donc à la thèse de W. LAUBENDER. Le seul fait qu'avec la percaïne, nous ne constatons pas de variation phasique de la chronaxie, avec mise en évidence d'un minimum net nous interdit d'utiliser la variation de la chronaxie telle que nous l'avons conçu primitivement. Il nous paraît possible, par contre, d'utiliser aussi bien pour la percaïne que pour les autres anesthésiques locaux, l'évolution dans le temps de la chronaxie ainsi que celle de l'excitabilité, et particulièrement la baisse de cette dernière, en restant dans des durées d'action moyennes, par exemple de 30 ou 40 minutes.

Bien que nous soyons arrivés, par la mesure de l'excitabilité à des résultats acceptables, même avec la percaïne, il nous faut admettre qu'avec cet anesthésique local on a affaire à un mode d'anesthésie tout différent de celui que procurent les substances du type cocaïnique.

De pouvoir d'infiltration faible, mais d'action rapidement irréversible, la percaïne présente une forme d'activité pharmacodynamique qui ne suit pas les mêmes lois que celles des autres substances. Si nous considérons les courbes de la figure 6 il semble qu'on puisse dire, d'une part, que l'action de la percaïne, augmente avec les concentrations, moins rapidement que celle de la cocaïne, mais que cette augmentation se prolonge pendant bien plus long-

temps. Il apparaît, d'autre part que l'activité augmente bien plus vite que pour les autres substances, par l'allongement du temps de contact.

En somme, la percaïne nous apparaît comme une substance d'un type particulier, non comparable à celui que nous avons eu l'habitude d'étudier jusqu'ici. Cette substance se comporte-t-elle comme un véritable anesthésique local ? Il semble que la simple considération de la rapide irréversibilité de son action puisse faire hésiter à donner une réponse affirmative ⁽⁸⁰⁾.

RÉSUMÉ

Nous avons, tout d'abord, rappelé les principaux travaux effectués sur l'évaluation de l'activité des anesthésiques locaux par la mesure de la chronaxie du nerf, puis nous avons abordé l'examen des objections faites à la technique. Ont été ainsi successivement examinés et discutés les travaux de P. K. KNOEFEL, les conceptions de J. SIVADJIAN et les recherches et les considérations de W. LAUBENDER et M. SAUM. Les essais du premier de ces auteurs ne peuvent pas être retenus en raison du mode opératoire utilisé. Les hypothèses émises par le second, selon lequel le mouvement primaire de baisse de la chronaxie correspondrait non pas au début de l'action anesthésique, mais à une hyperexcitabilité prénarcotique, ne peuvent guère se soutenir si l'on examine de près les conceptions théoriques, les résultats expérimentaux et cliniques, et doivent être résolument écartées si nous tenons compte non plus seulement de l'évolution de la chronaxie, mais de celle de l'excitabilité. Les recherches effectuées par W. LAUBENDER et M. SAUM ont été tout particulièrement examinées, et des essais comparatifs ont été effectués avec la cocaïne, la novocaïne et la percaïne, pour vérifier les conceptions des deux auteurs allemands en ce qui concerne spécialement le comportement de ce dernier corps de constitution chimique différente de celle des deux autres. Nous avons tout d'abord montré que les résultats obtenus par les deux auteurs, différents, d'une façon générale, des nôtres, du fait de l'emploi d'un test d'anesthésie différent.

Nous avons constaté, à nouveau, que le test, que nous utilisons depuis de nombreuses années (baisse maximum primaire de chronaxie, indépendante du temps) donne des résultats d'une grande régularité, avec les anesthésiques du type cocaïne-

⁽⁸⁰⁾ D'après E. FOURNEAU (Préparation des médicaments organiques, J. B. Baillière, édit. Paris, 1921, p. 94) un bon anesthésique local doit répondre entre autres à la qualité suivante : il ne doit pas altérer les fibres nerveuses d'une façon permanente et doit disparaître sans laisser de traces.

nique. Nous avons ensuite établi, ce qui concorde avec les vues des chercheurs allemands, que la percaïne, anesthésique du type quinique, se comporte de façon toute spéciale, tant en ce qui concerne l'évolution de la chronaxie, celle de la rhéobase, celle de la résistance du nerf au courant galvanique, qu'en ce qui concerne le retour à l'état normal par lavage, du nerf narcotisé (irréversibilité bien plus rapide de l'action percaïnique).

Il reste cependant possible d'appliquer à l'évaluation de l'activité anesthésique de la percaïne, la mesure du pourcentage de la baisse, au bout d'un certain temps, de l'excitabilité exprimée selon la formule énergétique, bien que dans ces essais, la loi d'action de la percaïne diffère notablement (accroissement d'activité moins rapide aux concentrations faibles, mais plus prolongé aux concentrations fortes) de celle des anesthésiques de type cocaïnique.

Pour procéder à ces divers essais, de nouvelles conceptions et de nouvelles techniques ont été utilisées : emploi du chronaximètre de précision de L. LAPICQUE, mesure de la résistance, au courant galvanique, du tronc nerveux, utilisation de la formule d'excitabilité énergétique selon H. LASSALLE et L. LAPICQUE

$\frac{1}{R \times (2 I)^2 \times \tau}$ (où R est la résistance, I la rhéobase, τ la chronaxie), emploi de cuves couplées, permettant la mesure simultanée des actions de la cocaïne, choisie comme type de comparaison, et d'un autre anesthésique, etc. Ces méthodes ont permis de considérer de nouveaux aspects de l'action pharmacodynamique des anesthésiques locaux. Les améliorations apportées à la technique habituelle ont permis d'obtenir des résultats d'une plus grande précision.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ D'ÉTUDES SUR L'ANESTHÉSIE ET L'ANALGÉSIE

SÉANCE DU 1^{er} FÉVRIER 1938

I. — COMPTE RENDU ADMINISTRATIF

Présidence de M. A. Gosset, *président*

La séance est ouverte à 17 heures, 12, rue de Seine.

Procès-verbal

La rédaction du procès-verbal de la séance du 4 décembre 1937, mise aux voix, est adoptée à l'unanimité.

Correspondance

La correspondance comprend :

Des *lettres d'excuses* de MM. BARANGER, MARCENAC, SEBRECHTS et THALHEIMER qui ne peuvent assister à la séance.

Des *lettres de candidature* de MM. DÉNIER (La Tour du Pin) et LAYANI (Paris).

Des *lettres de démission* de MM. CAUSSÉ, LENORMANT, PORTMANN, SIMONNET, SORREL, STROHL, *membres titulaires* ; de MM. IDE et SŒUR, *membres correspondants étrangers*.

M. Gosset, *président*.

Au cours de sa réunion du 22 décembre 1937, le Comité de Direction a procédé au renouvellement du *Bureau pour 1938*. Ont été élus :

MM. A. GOSSET, *président*
P. FREDET, *vice-président*
G. JACQUOT, *Secrétaire des Séances*.
M. THALHEIMER, *Trésorier*.
D. BOVET, *archiviste*.

M. Robert MONOD, élu *secrétaire général* pour 6 ans en 1935, n'était pas soumis à la réélection.

M. Robert Monod, *secrétaire général* : Je déclare vacantes 6 places de membre titulaire :

2 places dans la section d'oto-rhino-laryngologie, laissées vacantes par la démission de MM. CAUSSÉ et PORTMANN.

1 place dans la section de physique, laissée vacante par la démission de M. STROHL.

2 places dans la section de chirurgie, laissées vacantes par la démission de MM. SORREL et LENORMANT.

1 place dans la section vétérinaire, laissée vacante par la démission de M. SIMONNET.

Les *lettres de candidature* devront parvenir avant le 15 juin 1938 ; l'élection aura lieu au cours de l'Assemblée générale, en octobre 1938.

Les séances de la Société, en 1938, auront lieu le 3 mai, 12 juillet et 6 décembre.

PRIX DE LA SOCIÉTÉ D'ANESTHÉSIE

La Société Française d'Anesthésie et d'Analgésie a décidé de décerner, pour la deuxième fois, en 1938, un *prix de 2.000 francs* qui sera attribué à l'auteur d'un *Mémoire original inédit* ou d'une *Thèse* sur une question intéressant l'*Anesthésie* ou l'*Analgésie*.

Les travaux, rédigés en français, devront être déposés avant le 31 octobre 1938, au Secrétariat général, 12, rue de Seine, Paris (6^e).

Les membres correspondants de la Société peuvent concourir à ce prix.

Une commission chargée de faire un rapport sur les travaux présentés et de les classer par ordre de mérite, sera désignée par tirage au sort.

Le vote pour l'attribution du prix aura lieu en comité secret, à la séance du 6 décembre 1938.

II. — COMPTE RENDU SCIENTIFIQUE

L'ANESTHÉSIE EN ANGLETERRE

A propos du Procès-verbal

PAR

F. MAIGNON

A propos de l'intéressante communication de M. LAVOINE sur l'*anesthésie en Angleterre*, je voudrais attirer l'attention de la Société sur la question de l'emploi d'un mélange anesthésique que les Anglais désignent d'un nom si pittoresque de *cocktail* d'anesthésie et dont ils disent obtenir de très bons résultats.

Il est possible d'expliquer ces bons résultats par les connaissances que nous avons des effets de l'Association médicamenteuse.

On sait que lorsqu'on administre simultanément deux ou plusieurs médicaments, leurs effets thérapeutiques peuvent s'ajouter purement et simplement, on dit qu'il y a *adjuvance médicamenteuse*, mais dans certains cas il peut y avoir quelque chose de plus, une action de renforcement qui n'est autre que le *synergisme médicamenteux*. Le fait est connu pour les analgésiques vis-à-vis des anesthésiques. On sait qu'une injection préalable de morphine facilite l'action anesthésique de l'éther ou du chloroforme et qu'il suffit d'une dose moindre de ces substances pour obtenir une anesthésie profonde, alors même que la morphine ne possède pas de propriété anesthésique. C'est donc bien une action de renforcement.

M. Jean RÉGNIER a montré dans une expérimentation sur le lapin, l'existence de cette même action de la morphine qu'il appelle action potentialisante, vis-à-vis des anesthésiques locaux.

Dans une récente communication MM. J.-Ch. BLOCH, Pierre ROLLAND et Roger VIELLEFOSSE, ont retrouvé ces mêmes faits en clinique lors d'injections intra-veineuses de scopolamine, morphine, narcotine, éphédrine, précédant l'administration d'anesthésiques locaux.

Enfin, même lorsqu'il n'y a pas d'action synergique, il peut y avoir intérêt à administrer un mélange d'anesthésiques en raison de ce que, dans ces mélanges, et le fait a été démontré pour les antiseptiques par Ch. BOUCHARD et R. LÉPINE, le pouvoir toxique croît généralement moins vite que le pouvoir médicamenteux.

Dans un mélange d'anesthésiques, les propriétés anesthésiques des diverses substances s'ajoutent, lorsqu'elles ne se renforcent pas, tandis que les actions toxiques, dont les mécanismes ne sont généralement pas identiques, s'exercent parallèlement sans s'ajouter. L'action s'étend en surface, pourrait-on dire, mais non en profondeur et c'est ce dernier phénomène qui seul est réellement dangereux.

M. Amiot : M. MAIGNON vient de faire des remarques très intéressantes au sujet desquelles je crois devoir dire qu'il faut absolument préciser les cas dont il s'agit car il en est qui sont parfois diamétralement opposés : certains anesthésiques se renforcent, d'autres s'additionnent seulement, quelques-uns paraissent provoquer le phénomène connu en pharmacodynamie sous le nom de « potentialisation », c'est-à-dire qu'ils favorisent le déclenchement d'une action sur l'organisme.

Par exemple, en ce qui concerne un mélange assez souvent employé aujourd'hui, le « mélange de Schleich », des expériences ont montré à STORM VAN LEUWEN que, loin d'y avoir renforcement utile de l'action des composants, il fallait au contraire de plus fortes doses d'éther et de chloroforme qu'avec ces anesthésiques séparés.

Ceci va à l'encontre des données qu'on admet généralement — sans preuves aucunes d'ailleurs.

Il semble par contre que de petites doses d'acétylène ou de cyclopropane rendent plus notable l'action de l'éther.

En conclusion, ce qu'on peut dire des avantages ou des inconvénients des « cocktails anesthésiques » est une question qu'il faut étudier pour chaque cas particulier et pour laquelle il n'existe aucune règle générale.

M. Maignon : Je suis très heureux d'avoir provoqué cette intervention de M. AMIOT qui prouve que, dans la science, il n'y a rien de simple et qu'il est difficile d'établir des lois générales. Dans ces cas, il y a évidemment lieu de tenir compte de ce qu'a dit M. AMIOT. Il est même possible qu'entre diverses substances médicamenteuses il y ait des antagonismes dans les groupes d'anesthésiques, ces actions peuvent évidemment se rencontrer mais je crois tout de même qu'un grand nombre de substances possèdent les mêmes effets thérapeutiques qui doivent s'ajouter ; c'est le cas général.

En tout cas le fait que le pouvoir toxique ne croît pas aussi vite que le pouvoir médicamenteux a été bien établi pour les anti-septiques.

DE L'ANESTHÉSIE LOCALE

PAR

A. V. VICHNEVSKY

(Moscou)

M. F. M. Cadenat, *rapporteur* : M. VICHNEVSKY nous décrit une technique d'anesthésie à laquelle il a donné le nom d'« *infiltrat rampant* ». Elle consiste à infiltrer les loges qui limitent les gaines cellulo-aponévrotiques périmusculaires et périviscérales et par conséquent à ne sectionner aucune des membranes avant qu'elles n'aient été utilisées pour la diffusion de l'anesthésique.

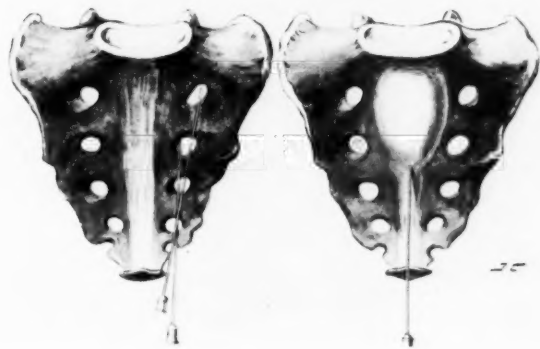


Fig. 1. — Anesthésie présacrée.

Pour faire comprendre sa pensée, M. VICHNEVSKY prend l'exemple de l'anesthésie présacrée (fig. 1). Au lieu de viser les trous sacrés, ce qui est difficile et traumatisant pour les nerfs touchés par

l'aiguille, il établit, au moyen d'une seule piqûre faite au niveau de la partie moyenne du sacrum, un « infiltrat rampant » qui, baignant tous les nerfs, les bloquera sans risquer de les blesser.

Cette méthode pourra paraître à beaucoup d'entre vous déjà ancienne et peut-être certains penseront-ils qu'ils faisaient depuis longtemps de l'« infiltrat rampant » sans le savoir. N'avons-nous pas en effet, depuis de nombreuses années, élargi l'anesthésie purement

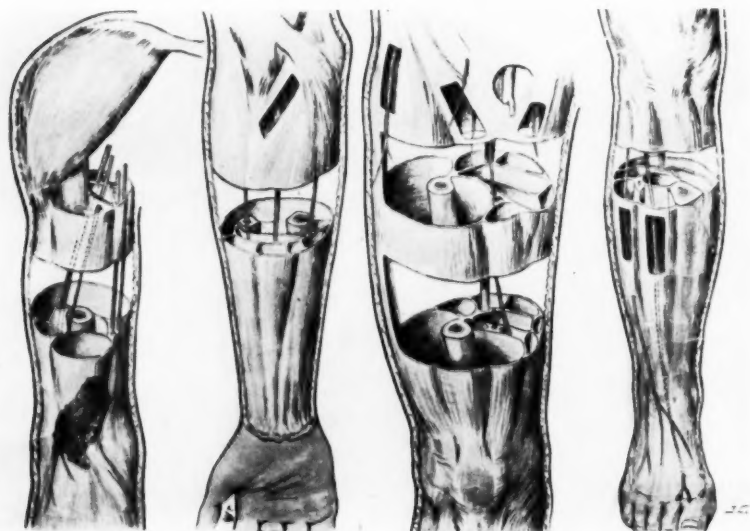


Fig. 2. — Anesthésie en étui pour les membres.

locale à la RECLUS pour les infiltrations larges que nous permet la moindre toxicité des solutions employées. M. VICHNEVSKY utilise lui aussi une solution faible ($1/4$ % de novocaïne + quantité égale de percaïne ($1/5000$), mélange auquel est ajouté 3 gouttes d'adrénaline par 100 centimètres cubes).

Les figures que je vous fais passer vous montreront comment, pour un certain nombre d'opérations, est appliquée cette technique.

Pour le *goitre*, après section de la peau, l'aiguille pénètre sous le bord interne des muscles et la solution rampe tout autour de la glande. Dans le *cancer du sein*, le point principal consiste dans le blocage du plexus brachial par injection du liquide au-dessous de



Fig. 3. — Anesthésie de la gaine péri-osseuse.

l'aponévrose clavi-coraco-axillaire. Pour les *membres*, dans leur longueur, l'auteur décrit une *anesthésie en étui* qui pénètre dans les différentes loges musculo-aponévrotiques, anesthésiant les troncs

nerveux qui les parcourent (fig. 2). Il peut ainsi limiter la diffusion de la solution anesthésique au territoire intéressé, par exemple, pour une ostéotomie sous-trochantérienne, à la seule gaine péri-

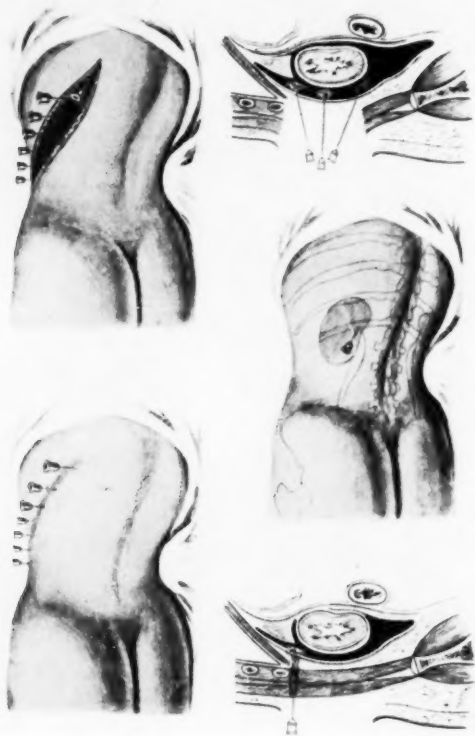


Fig. 4. — Anesthésie de la région rénale.

osseuse (fig. 3). Au niveau des extrémités, critiquant les dangers des anesthésies en bague, il conseille l'infiltration des plis inter-digitaux dont les tissus sont plus souples.

La chirurgie rénale (fig. 4), la chirurgie abdominale sont prati-

quées suivant les mêmes principes. Ainsi une infiltration de la racine du méso-colon diffusera jusqu'aux splanchniques et permettra les manipulations sur toutes les parties du grêle et du colon. De même l'infiltration pré-sacrée rendra possible la chirurgie pelvienne.

Aussi l'auteur, dans « le *dernier millier* d'opérations de chirurgie générale » qu'il a effectué, a-t-il employé sa méthode *dans tous les cas sauf deux*.

En terminant son travail, M. VICHNEVSKY écrit une phrase que je transcris textuellement : « Lorsque nous nous trouvons en présence d'un blessé dont les extrémités ont été fortement traumatisées, en vue des complications survenues, il nous est difficile de prendre une décision concernant la conservation de l'extrémité ou bien le niveau de l'amputation. Il suffit d'appliquer le blocage pour que, le lendemain, nous puissions résoudre définitivement notre problème ». J'avoue mal comprendre l'intérêt de cette temporisation jusqu'au lendemain. Que, devant un état de choc dû à un traumatisme de ce genre, on ajourne l'intervention et qu'on complète le traitement général par un blocage, d'accord. Mais j'opérerais aussitôt que l'amélioration de l'état général rendrait possible l'acte chirurgical, sans trop compter sur « les qualités positives de la méthode permettant son emploi efficace dans la prophylaxie du développement possible des complications infectieuses ». Nous sommes, je crois, tous d'accord sur ce point (depuis surtout l'expérience de la guerre) que, l'état de choc passé, plus rapide est le nettoyage du foyer contus et plus sûrs sont les résultats.

Sous cette réserve je vous propose de féliciter M. VICHNEVSKY de l'important effort qu'il fait pour généraliser l'emploi de l'anesthésie loco-régionale et pour en systématiser encore davantage les applications.

NOUVELLES ÉTUDES COMPARATIVES SUR L'ACTIVITÉ DE DIFFÉRENTS SELS DE MORPHINE ADMINISTRÉS DE FAÇONS DIVERSES RECHERCHE DE L'ÉLIMINATION URINAIRE

PAR

Jean RÉGNIER et Suzanne LAMBIN

Après la mise en évidence, par l'un de nous, aidé de ses collaborateurs, de la plus-value anesthésique apportée, sur la cornée de lapin ⁽¹⁾ et sur le nerf de grenouille ⁽²⁾ par l'utilisation de sels de cocaïne et de « novocaïne » préparés avec certains acides organiques, après la constatation inverse, et par les mêmes tests, que d'autres acides diminuent l'action anesthésique locale des mêmes bases, on fut, tout naturellement, amené à diviser les acides organiques en deux groupes. Les uns (acides phénylpropionique, phénylbutyrique cinnamique, isobutyrique, diéthylacétique), qui aident à la pénétration de la base, dans la cellule envisagée (ou à la fixation sur elle) furent considérés comme particulièrement favorables et présentés comme tels à l'essai clinique ; les autres (acides citrique, tartrique, gluconique après stérilisation), qui ralentissent la pénétration de la base, furent considérés comme moins favorables et réservés pour des études ultérieures.

⁽¹⁾ J. RÉGNIER et R. DAVID : *Bul. Sc. pharmacol.*, 1933, t. **40**, p. 650 ; 1934, t. **41**, p. 321 ; *C. R. Ac. Sc.*, 1935, t. **200**, p. 1428 ; *Journ. Pharm. et Chim.*, 1935, 8^e série, t. **22**, p. 16 ; *Anesthésie et Analgésie*, 1935, t. **1**, p. 285.

J. RÉGNIER, R. DELANGE et R. DAVID : *C. R. Ac. Sc.*, 1936, t. **202**, p. 591 ; *Journ. Pharm. et Chim.*, 1936, 8^e série, t. **23**, p. 494 ; *Anesthésie et Analgésie*, 1936, t. **2**, p. 267.

⁽²⁾ J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER : *C. R. Ac. Sc.*, 1935, t. **201**, p. 912 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. **122**, p. 251 ; *Bul. Sc. pharmacol.*, 1936, t. **43**, p. 401 ; *Anesthésie et Analgésie*, 1936, t. **2**, p. 576 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. **125**, p. 627 ; *C. R. Ac. Sc.*, 1937, t. **205**, p. 251 ; *Anesthésie et Analgésie*, 1937, t. **3**, p. 467.

Pourtant, assez vite, se fit jour l'idée que cette discrimination, née de constatations expérimentales déterminées, pouvait ne pas s'appliquer entièrement aux essais cliniques et plus particulièrement à ceux pour lesquels on administre les sels d'alcaloïdes par injection dans les tissus. En effet, si l'on considère, d'une part, que dans les essais effectués sur l'œil de lapin, ou sur le nerf de grenouille, l'application locale est, volontairement ou non, limitée dans le temps (trois minutes et demie pour l'œil, quarante minutes pour le nerf) et si l'on considère, d'autre part, que dans les essais cliniques, effectués par injection, la durée d'application et d'observation est bien plus longue (théoriquement illimitée pour un sel qui ne pourrait ni se fixer dans la cellule envisagée, ni s'éliminer à travers d'autres cellules), on est amené à penser que les sels préparés avec des acides dits « défavorables » peuvent ne montrer d'infériorité que dans la première phase de leur application et finir, dans la seconde phase, par agir avec force, et ceci d'autant plus que, subissant une « perméation » faible dans la cellule envisagée, ces acides devaient, logiquement, profiter d'une élimination moins rapide, hors de cette cellule, et surtout hors de l'organisme. Cette idée trouvait un appui net dans la constatation faite, d'une façon assez générale, par les cliniciens, que les sels anesthésiques locaux à action rapide (phénylpropionate de novocaïne, par exemple) cessent d'agir assez rapidement, et parfois même trop rapidement.

C'est pourquoi, lors des essais, expérimentaux et cliniques, qui suivirent, et furent effectués avec la morphine, on envisagea non plus seulement l'action des « sels rapides » (dénomination substituée à celle de « sels favorables ») mais aussi l'action des « sels lents ». Cette recherche était d'autant plus indiquée, qu'ici, pour la morphine, en dehors des essais, dont nous parlerons plus loin, effectués sur le nerf ⁽¹⁾ et qui donnèrent des résultats parallèles à ceux, obtenus, dans les mêmes conditions, avec les sels anesthésiques

(1) J. RÉGNIER et A. QUEVAUVILLER : *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. **124**, p. 623 ; *Anesthésie et Analgésie*, 1937, t. **3**, p. 257 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. **125**, p. 627 ; *C. R. Ac. Sc.*, 1937, t. **205**, p. 251 ; *Anesthésie et Analgésie*, 1937, t. **3**, p. 467.

locaux), aussi bien au laboratoire qu'en clinique, pour chercher l'action sédative sur les centres, il fallait agir par injection à l'intérieur de l'organisme.

Ce sont, plus particulièrement, les essais expérimentaux effectués, dans ces conditions, avec différents sels de morphine, que nous allons soit rappeler, soit décrire, en faisant suivre cet exposé de la présentation des essais effectués sur la rapidité de l'élimination urinaire de ces mêmes sels de morphine, ce qui nous permettra, par la comparaison des résultats obtenus, de préciser notre point de vue.

COMPARAISON DE L'INFLUENCE EXERCÉE PAR LES DIFFÉRENTS SELS DE MORPHINE, EN INJECTION INTRAVEINEUSE, SUR L'ANESTHÉSIE LOCALE COCAÏNIQUE, PRÉALABLE, DE LA CORNÉE.

Cette étude a déjà été présentée ⁽¹⁾. Bornons-nous à rappeler les précisions nécessaires pour que nous puissions comparer les résultats, ainsi trouvés, avec ceux apportés par les recherches ultérieures.

Nous appuyant sur les constatations faites par AMSLER et STENDER en 1931, complétées par celles d'autres auteurs, nous avons utilisé le phénomène suivant :

Bien qu'en injection intraveineuse et aux doses utilisées (au-dessous de 5 milligrammes par kilogramme) la morphine ne produise pas, sur le lapin, d'atténuation du réflexe oculo-palpébral, cette injection renforce l'action anesthésique produite sur la cornée par les anesthésiques locaux. Par exemple, si, au moment où cesse l'action anesthésique locale produite sur la cornée par une certaine quantité de cocaïne, on injecte à l'animal, par voie veineuse, une certaine quantité de morphine, on assiste à un retour de l'anesthésie cornéenne, retour d'autant plus important que la dose de morphine est plus forte.

⁽¹⁾ J. RÉGNIER et S. LAMBIN : *Journ. Pharm. et Chim.*, 1937, 8^e sér., t. 25, p. 533 : *Anesthésie et Analgésie*, 1937, t. 3, p. 252.

Sans vouloir tirer des résultats, obtenus par cette méthode, des comparaisons chiffrées, en raison des grandes variations de sensibilité individuelle des animaux, et en raison des modifications de cette sensibilité qui se produisent, par accoutumance ou non, au cours de l'essai, nous avons constaté que l'on peut diviser les différents sels de morphine en deux séries : ceux qui produisent une « remontée » anesthésique supérieure à celle que produit le chlorhydrate (phénylbutyrate, phénylpropionate, benzoate) et ceux qui produisent une remontée anesthésique inférieure à celle du chlorhydrate (gluconate et citrate).

Nous retrouvons donc (sauf en ce qui concerne le tartrate), les deux grands groupes mis en évidence par l'application directe sur la cornée de lapin et sur le nerf de grenouille, et nous constatons, conformément aux essais précédents, que ce sont les sels qui pénètrent le plus facilement qui agissent le mieux.

Remarquons que, chemin faisant, nous avons constaté, fait primordial, que l'activité particulière des divers sels organiques résiste à l'injection dans l'organisme.

COMPARAISON DE L'INFLUENCE EXERCÉE PAR LES DIFFÉRENTS SELS
DE MORPHINE, EN INJECTION INTRAVEINEUSE, SUR LE RÉFLEXE
OCULO-PALPÉBRAL, SANS INTERVENTION DE L'ACTION D'UN ANES-
THÉSIQUE LOCAL.

Pourtant, dans les essais précédents, nous ne pouvions pas suivre aussi longtemps que nous l'aurions voulu, l'action de chaque sel de morphine, bien que l'administration ait été faite par injection et que nous n'ayons pas fixé de limite à la durée de l'observation. En effet, l'action des sels de morphine sur le test choisi dépend, d'une façon prépondérante, du « reliquat » d'anesthésie cocaïnique subsistant au moment de l'injection. Cette anesthésie restante étant en voie de rapide disparition, c'est finalement cette fugacité du test choisi qui règle l'action. Par conséquent, là encore, il n'y a

rien d'étonnant à ce que les sels les plus rapides se soient montrés les plus actifs.

Il nous fallait donc trouver un autre test de l'action morphinique, test pouvant être observé aussi longtemps qu'il serait nécessaire, et qui permettrait de voir naître, se développer, s'atténuer, puis disparaître, l'action pure de la morphine.

Pour ceci, nous nous sommes adressés à l'action dépressive produite sur le réflexe oculo-palpébral par la morphine, injectée à haute dose.

Dans les essais de contrôle effectués à l'occasion de la technique précédente, pour rechercher si le chlorhydrate de morphine ne modifiait pas, par lui-même, le réflexe oculo-palpébral, il nous était bien apparu, conformément aux données des auteurs, que des doses de 5 milligrammes par kilogramme, étaient incapables de modifier, par elles-mêmes, le réflexe oculo-palpébral, mais nous avons constaté que des doses supérieures étaient capables de le faire. Nous avons donc recherché, aussi bien par voie veineuse que par voie sous-cutanée, si cette modification du réflexe (atténuation et même, dans certains cas, suppression « complète ») pouvait servir de base à une méthode de mesure des actions morphiniques. Nous avons, ainsi, constaté ⁽¹⁾ que, malgré l'irrégularité des réponses, tenant aux variations de sensibilité des animaux, et malgré l'impossibilité, au moins actuelle, qui en découle, de construire une courbe régulière « concentration-action », il restait possible d'utiliser le phénomène pour étudier comparativement, sur les mêmes lapins, et à la même époque, un des nouveaux sels de morphine, et le chlorhydrate de la même base. Ce sont ces essais que nous allons maintenant exposer.

Nous avons injecté à des lapins, par voie veineuse, des doses de morphine déterminées, sous forme des divers sels, et nous avons recherché, dès l'injection faite, et pendant cinq heures, à intervalles de cinq minutes, s'il y avait nécessité, pour obtenir le réflexe, de

(1) J. RÉGNIER et S. LAMBIN : *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 39.

produire un nombre plus grand que 1 d'excitations mécaniques rythmées, au crin (atténuation du réflexe) ou même s'il était impossible de déclancher le réflexe avec un nombre d'excitations supérieur à 100 (« suppression » du réflexe). Sur un même lapin, étaient effectués, tout d'abord, l'essai du chlorhydrate de morphine, puis, quinze jours après, pour éviter autant que possible l'accoutumance, l'essai soit du citrate, soit du phénylpropionate de morphine, à doses équivalentes en morphine au chlorhydrate. On trouvera, dans le tableau suivant, les résultats comparatifs ainsi obtenus, deux par deux pour chaque lapin, pour des doses croissantes des trois sels, doses évaluées toujours en chlorhydrate de morphine, c'est-à-dire contenant les mêmes doses de morphine base que 0 gr. 005, 0 gr. 010, 0 gr. 025, 0 gr. 030, 0 gr. 040 de chlorhydrate de morphine, ceci pour nous mettre, dès maintenant, dans les données de la pratique.

En regard des doses de morphine injectées sous forme des différents sels, nous indiquons, pour chaque expérience, le nombre total, pour tout l'essai, d'excitations au crin nécessaires pour obtenir le déclenchement du réflexe (somme des nombres dépassant 1 pour une simple atténuation du réflexe et des nombres 100, par convention, lorsqu'il y avait « suppression » du réflexe). On peut admettre, bien que la répartition, dans le temps, des excitations nécessaires ait, elle aussi, une certaine importance, que le nombre total de ces excitations exprime, avec suffisamment d'exactitude, la profondeur et la durée de dépression du réflexe.

De ces résultats nous pouvons tirer les déductions suivantes :

Conformément à ce que nous avons déjà constaté dans les essais préliminaires ⁽¹⁾, la réponse des lapins manque nettement de régularité. Il apparaît, ainsi, que certains de ces animaux se montrent totalement impropres à ces essais (par exemple, lapins Gab. et Max.) et il peut même arriver que, malgré les précautions prises, on assiste à des modifications de sensibilité d'une époque à l'autre

(1) J. RÉGNIER et S. LAMBIN : *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 39.

Nombre total d'excitations nécessaires pour le déclanchement du réflexe oculo-palpébral sur des lapins ayant reçu, par administration intra-veineuse, des doses équivalentes de morphine sous forme de différents sels.

Quantités de morphine injectées par kilog sous la forme des différents sels et exprimées en chlorhydrate de morphine (voir texte)	Dénomination des lapins	Phénylpropionate de morphine	Chlorhydrate de morphine	Citrate de morphine
0 gr. 005	51		0	0
	76		0	50
	Chr.		0	5
	Ga.	0	0	
	Gi.	0	0	
	H.	0	0	
0 gr. 010	51		100	1.200
	76		75	3.500
	Cath.		0	50
	Chr.		0	10
	Nic.		5	50
	H.	0	0	
	Max.	0	0	
	54 Nic.	550 5	2.000 15	50
0 gr. 025	51		2.000	3.000
	76		40	850
	Gab.	0	0	
	52	5	5	
	53 75	5 2.250	5 3.000	
0 gr. 030	53	950	20	
	H.	50	10	
0 gr. 040	Hil.		0	0
	Max.	0	0	0
	52	75	250	
	53	10	75	
	Sim.	0	5	

(lapins 53 et 76). On constate encore, dans les rares cas (rares en raison des longs repos nécessaires) où il a été possible d'utiliser, pour des doses croissantes, les mêmes lapins, que l'ampleur de la réaction ne croît pas en même temps. Il peut même arriver que la réaction se modifie en sens inverse des doses (lapin 53). Il faut donc écarter, dans l'état actuel de nos essais, toute idée de résultats quantitatifs.

Seules des moyennes de très nombreux essais effectués sur des lapins spécialement choisis et entretenus dans le même état physique pendant fort longtemps (notamment par de longs repos), pourraient, semble-t-il, permettre d'aborder le point de vue quantitatif.

Quoiqu'il en soit, il semble possible, en considérant deux à deux, les chiffres obtenus, sur le même lapin, avec la même dose et *à la même époque*, d'arriver à des conclusions admissibles :

Il apparaît ainsi, nettement, qu'à quantité de morphine égale le citrate de morphine agit plus fortement que le chlorhydrate. Tous les résultats sont d'accord sur ce point, en particulier deux des essais effectués avec la dose de morphine la plus faible.

En ce qui concerne la comparaison des actions du chlorhydrate et du phénylpropionate, les conclusions sont moins nettes. Il semble bien qu'à quantité de morphine égale, le phénylpropionate agisse, d'une façon générale, un peu moins fortement que le chlorhydrate. Mais les réponses, pour la dose de 0 gr. 030, constituent des anomalies à cette règle, l'anomalie étant particulièrement nette pour le lapin 53.

COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS PAR LES DIFFÉRENTES MÉTHODES UTILISÉES POUR APPRÉCIER LES DIFFÉRENCES D'ACTIVITÉ DES DIVERS SELS DE MORPHINE.

Résumant les résultats apportés par nos essais antérieurs, ainsi que par les essais que nous venons d'exposer, nous arrivons aux déductions suivantes :

a) *Résultats des essais obtenus par application directe sur le nerf de grenouille. Durée d'observation : sensiblement 40 minutes.*

A doses équivalentes en base, le phénylpropionate agit 20 à 30 fois plus fortement que le chlorhydrate, et le chlorhydrate 5 à 10 fois plus fortement que le citrate ⁽¹⁾.

b) *Résultats des essais effectués par injection intraveineuse au lapin, pour la mesure de la « remontée » anesthésique. Phénomène terminé en 20 minutes.*

A doses équivalentes en base, le phénylpropionate agit plus fortement que le chlorhydrate, et le chlorhydrate plus fortement que le citrate.

c) *Résultats des essais effectués par injection intraveineuse au lapin, pour la mesure de la dépression du réflexe oculo-palpébral. Phénomène pouvant se prolonger pendant 4 ou 5 heures.*

A doses équivalentes en base, le citrate agit nettement plus que le chlorhydrate. Le chlorhydrate semble agir, dans la majorité des cas, un peu plus fortement que le phénylpropionate.

d) *Résultats des essais effectués par injection sous-cutanée à la souris, pour la détermination de la dose létale moyenne, par la méthode de Kärber et Behrens. Durée d'observation : 24 heures ⁽²⁾.*

Tous calculs faits, à doses équivalentes en base, le citrate est 1,6 fois plus toxique que le chlorhydrate, et le chlorhydrate 1,25 fois plus toxique que le phénylpropionate.

Il convient de mettre à part les essais a), c'est-à-dire les expériences effectuées sur le nerf isolé de grenouille. En effet, dans ces essais, d'une part l'élimination ne peut pas se faire comme dans les autres recherches utilisant l'animal entier, et d'autre part, il se produit d'autres phénomènes importants qui limitent l'action du

⁽¹⁾ Voir note 1, p. 237.

⁽²⁾ J. RÉGNIER, S. LAMBIN et E. SZOLLOSI : *Bul. Sc. pharm.*, 1937, t. **44**, p. 81 ; *Journ. Phys. Path. Gén.*, 1937, t. **39**, p. 721.

toxique, phénomènes que nous avons rapprochés du phénomène de STRAUB ⁽¹⁾.

Par contre, il convient de rapprocher des trois autres sortes d'essais les résultats obtenus par A. CLERC, R. PARIS et C. MACREZ ⁽²⁾. Ces auteurs ont observé, en étudiant l'influence des divers sels de morphine sur le volume du rein et la diurèse, chez le chien, que le phénylpropionate de morphine, pour des doses équivalentes à celles du chlorhydrate, est 2 à 3 fois moins actif (« plus faible contraction du rein, trouble moindre de la diurèse ») que ce dernier sel.

Ces divers résultats paraissent pouvoir être expliqués par une même considération. Tout se passe, nous l'expliquerons tout à l'heure, comme si l'activité des sels et, par conséquent, par exagération, leur toxicité était, de façon prépondérante, modifiée non seulement par les vitesses d'entrée dans la cellule considérée (ou de fixation sur la cellule) mais encore par les vitesses de sortie hors de la cellule et surtout hors de l'organisme.

Mais si la notion d'une pénétration plus facile du phénylpropionate que du citrate résulte directement des essais effectués sur la cornée du lapin ⁽³⁾, la notion d'une élimination plus lente du citrate que du phénylpropionate n'avait pas été mise directement en évidence. C'est pour chercher cette mise en évidence qui nous permettra de mieux préciser notre pensée, que nous avons procédé aux essais suivants.

COMPARAISON DES VITESSES D'ÉLIMINATION URINAIRE DE LA MORPHINE, INJECTÉE, PAR VOIE INTRAVEINEUSE, AU LAPIN, SOUS FORME DE DIFFÉRENTS SELS.

Dix expériences ont été faites, chacune, avec trois lapins mâles n'ayant subi préalablement aucune administration de morphine,

⁽¹⁾ J. RÉGNIER, A. QUEVAUVILLER et B. BRIOLET : *C. R. Ac. Sc.*, 1936, t. **202**, p. 92.

⁽²⁾ A. CLERC, R. PARIS et C. MACREZ : *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. **124**, p. 1428.

⁽³⁾ J. RÉGNIER et R. DAVID : *C. R. Ac. Sc.*, 1935, t. **200**, p. 1428.

ou ayant profité d'un long repos après une telle injection. La veille de l'essai, ces animaux étaient mis à un régime commun composé de pain à volonté et d'une quantité d'eau déterminée (50 centimètres cubes). Une demi-heure avant l'injection intraveineuse de la morphine, les lapins subissaient un sondage préliminaire destiné à vider la vessie.

Après l'injection d'une même quantité de morphine base par kilogramme d'animal, sous forme de chlorhydrate, de citrate ou de phénylpropionate (quantité de morphine correspondant à celle contenue dans 0 gr. 04 de chlorhydrate de morphine) on recueillait à nouveau l'urine. Ces sondages étaient faits d'heure en heure, sauf pour la première heure où ils étaient effectués de façon plus rapprochée.

Pour mettre en évidence la présence de la morphine (ou d'un dérivé morphinique) dans ces différentes émissions de volume généralement réduit (en moyenne 3 à 5 centimètres cubes ; parfois 10 à 15 centimètres cubes ; souvent, particulièrement dans la première heure, 1 centimètre cube à 0 cm³ 5), nous nous sommes adressés à un test physiologique. Nous avons utilisé le phénomène, étudié par STRAUB ⁽¹⁾, du redressement de la queue de la souris avec courbure de l'extrémité au-dessus du dos dans la direction de la tête. Nous avons, bien entendu, vérifié, à chaque essai, que l'urine normale, injectée en même quantité (0 cc. 5) ne donnait pas, par elle-même, le phénomène. Toutes ces opérations étaient faites, pour une même expérience, sensiblement en même temps, sur chacun des trois lapins.

Les difficultés rencontrées ont été les suivantes :

a) du fait des lapins : variations de la quantité d'urine éliminée, d'où possibilité d'une dilution plus ou moins grande de l'alcaloïde ; possibilité d'une destruction assez rapide de l'alcaloïde dans

(1) W. STRAUB : *Deutsch. med. Woch.*, 1911, p. 1462.

HERMAN : *Bioch. Zeitschr.*, 1912, t. **39**, p. 216.

W. KEIL et A. KLUGE : *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, t. **174**, p. 493.

D'après ces auteurs le phénomène de STRAUB pourrait permettre de déceler des quantités de morphine de l'ordre du 1/10 et même du 1/50 de milligramme.

l'urine, d'où nécessité d'injecter l'urine à la souris le plus tôt possible après l'émission ; suppression de la sécrétion urinaire, observée fréquemment avec le chlorhydrate, et phénomène de polyurie plus fréquents et plus marqués avec le chlorhydrate qu'avec le citrate.

b) du fait des souris : sensibilité à la morphine assez différente suivant les animaux, d'où nécessité de mettre en jeu plusieurs souris dès que la quantité d'urine le permettait ; manque de netteté du phénomène de STRAUB, assez fréquent dans les dernières heures de l'élimination morphinique, d'où l'obligation de ne prendre en considération que l'apparition d'un seuil bien défini, avec accompagnement de l'état d'agitation caractéristique de l'intoxication morphinique.

Les résultats observés ont été les suivants :

1^o En ce qui concerne la précocité et la durée, décelables par la technique utilisée, de l'élimination urinaire de l'alcaloïde, le tableau suivant montre qu'une même quantité de morphine commence généralement à s'éliminer plus tôt, lorsqu'elle a été injectée sous forme de phénylpropionate que lorsqu'elle a été injectée sous forme de citrate, et que, dans le premier cas, l'élimination est toujours plus vite terminée. Pour ce qui est du chlorhydrate, les essais sont bien moins nets, en raison des troubles de la sécrétion urinaire (polyurie ou anurie) qu'a souvent provoqués ce sel.

2^o En ce qui concerne l'ampleur de l'élimination de la morphine, il a été possible, en considérant les souris injectées avec l'urine de lapins morphinisés, d'avoir des moyens d'appréciation, d'abord par la netteté, plus ou moins grande, du phénomène de STRAUB et des phénomènes l'accompagnant (redressement plus ou moins fort de la queue, état d'agitation plus ou moins vif de l'animal), ensuite par la durée de ces phénomènes. Dans ces conditions, il ressort de la majorité de nos expériences, qu'entre la 3^o minute et la 4^e heure, la morphine, injectée sous forme de phénylpropionate, s'élimine en quantité plus forte que sous forme de citrate ou de chlorhydrate.

On peut donc conclure de ces essais qu'une même quantité de

Début et durée de l'élimination de la morphine
(0 gr. 04 par kilogramme)

Numéros des essais	Sous forme de phénylpropionate	Sous forme de chlorhydrate	Sous forme de citrate
1	Début à la 30 ^e minute. Durée : 5 heures.	Début à la 60 ^e minute. Durée : 4 heures.	Début à la 40 ^e minute. Durée : 8 heures.
2	Début à la 15 ^e minute. Durée : 6 heures.	Début à la 30 ^e minute. Durée : 7 heures.	Début à la 15 ^e minute. Durée : 10 heures : polyurie légère.
3	Début à la 20 ^e minute. Durée : 7 heures.	Suppression complète de la sécrétion urinaire.	Début à la 30 ^e minute. Durée : 9 heures.
4	Début à la 20 ^e minute. Durée : 5 heures.	Début à la 60 ^e minute. Durée : 9 heures.	Début à la 20 ^e minute. Durée : 9 heures : polyurie légère.
5	Début à la 30 ^e minute. Durée : 6 heures.	Suppression partielle de la sécrétion urinaire, résultats douteux.	Début à la 30 ^e minute. Durée : 9 heures.
6	Début à la 15 ^e minute. Durée : 7 heures.	Début à la 30 ^e minute. Durée : 8 heures.	Début à la 60 ^e minute. Durée : 9 heures.
7	Début à la 30 ^e minute. Durée : 5 heures.	Suppression de la sécrétion urinaire jusqu'à la 5 ^e heure. Durée jusqu'à la 9 ^e heure.	Début à la 60 ^e minute. Durée : 8 heures.
8	Début à la 15 ^e minute. Durée : 6 heures.	Début à la 30 ^e minute suppression de la sécrétion urinaire à partir de la 6 ^e heure.	Début à la 15 ^e minute. Durée : 7 heures : polyurie légère.
9	Début à la 15 ^e minute. Durée : 7 heures.	Début à la 30 ^e minute. Durée : 7 heures. Troubles de la sécrétion urinaire traduits par une polyurie abondante	Début à la 60 ^e minute. Durée : 9 heures.
10	Début à la 15 ^e minute. Durée : 9 heures.	Début à la 30 ^e minute. Durée : 10 heures.	Début à la 15 ^e minute. Durée : 10 heures.

morphine, injectée par voie veineuse au lapin, semble s'éliminer, par voie urinaire, plus vite sous forme de phénylpropionate que sous forme de citrate. En ce qui concerne le chlorhydrate, les troubles de la sécrétion urinaire (polyurie et surtout anurie) que provoque ce sel ne permettent pas de comparer, avec suffisamment d'exactitude, son élimination urinaire avec celle des deux autres.

CONCLUSION

Il nous paraît possible, maintenant, de comprendre les résultats exposés plus haut.

Tout se passe, disions-nous, comme si l'activité des sels de morphine, et, par conséquent, par exagération, leur toxicité, étaient, de façon prépondérante, modifiées non seulement pas les vitesses d'entrée dans la cellule considérée, mais encore par les vitesses de sortie hors de la cellule et surtout hors de l'organisme.

En effet, comme le montrent les résultats trouvés dans l'étude de l'élimination urinaire, les sels qui entrent le mieux dans les cellules sont probablement ceux qui en sortent le plus vite, et, précisément, ceux qui traversent le plus rapidement les voies d'élimination. Les constatations faites dans l'étude pharmacodynamique des divers sels dépendront donc du temps au bout duquel seront examinées les actions : à temps court correspondra une action plus forte des sels de pénétration rapide, à temps long correspondra une action plus faible de ces sels de pénétration rapide, mais aussi de sortie rapide. Par contre, à temps long, correspondra une action plus forte des sels de pénétration lente, mais aussi de sortie lente.

Il paraît ainsi facile de comprendre qu'un test d'action très précoce (mise en évidence de la fin d'une anesthésie locale, phénomène terminé en 10 ou 20 minutes) donnera la prépondérance au phénylpropionate sur le chlorhydrate et le citrate, et qu'un test d'action qui se produira plus lentement (observation de la marche

complète de la dépression du réflexe oculo-palpébral, phénomène qui se prolonge, aux doses employées, pendant 3 et 4 heures ; mesure de la toxicité médiane, en 24 heures, par injection sous-cutanée) donnera la prépondérance au citrate sur le chlorhydrate et le phénylpropionate.

Notons, pour terminer, que tous ces résultats concordent avec ceux qu'ont apportés les essais cliniques ⁽¹⁾.

RÉSUMÉ

Après avoir, dans les pages précédentes rappelé la genèse de la mise en évidence du rôle important de l'acide dans l'action pharmacodynamique des sels alcaloïdiques (démonstration faite pour les sels de cocaïne et de novocaïne sur la cornée de lapin et pour les sels de novocaïne et de morphine sur le nerf sciatique de grenouille), nous avons exposé les recherches effectuées dans l'emploi des mêmes sels de morphine par injection intraveineuse au lapin.

Alors que les premiers essais, utilisant l'application locale, avaient montré une prépondérance d'action en faveur des sels des acides du type de l'acide phénylpropionique, par opposition à ceux des acides du type de l'acide citrique, les sels d'acides minéraux étant intermédiaires, dans les essais actuels, poursuivis par injection intraveineuse, on retrouve, suivant le test choisi, soit ce premier ordre d'activité, soit l'ordre inverse.

Nous appuyant sur le fait que les sels du type phénylpropionique entrent mieux dans les cellules (cornée) que les sels du type citrique, et aussi sur le fait (exposé dans cet article) que les sels du type phénylpropionique sortent plus vite (élimination urinaire) que les sels du type citrique, nous avons expliqué les résultats constatés, par injection intraveineuse, par la considération simultanée de la vitesse d'entrée des différents sels dans la cellule et de la vitesse de sortie hors de la cellule et hors de l'organisme.

⁽¹⁾ Notes de P. JACQUET, P. MAURY, P. BOURGEOIS, P. E. ROBERT dans *Bull. Soc. Thérap.* 1938, t. 73, pp. 12, 16, 19.

III. — PRÉSENTATION DE FILM

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE

PAR

M. PAULMIER

M. Robert Monod : Nous avons déjà traité cette question de l'oxygénothérapie et notamment M. ISELIN, dans une communication que nous avons inspirée, nous en a exposé les principes. Jusqu'à présent, nous n'avions pas pu illustrer la technique de l'oxygénothérapie qui rend de si grands services chez les anesthésiés atteints de cyanose et chez les grands opérés, car malgré la campagne de M. BINET, la question est encore, en France, à ses débuts.

A l'étranger, en Amérique en particulier, l'oxygénothérapie est employée d'une façon courante et sur un très grand pied, aussi est-ce un film américain qui va vous être projeté. Il montre comment l'oxygène est utilisé dans ce pays. Nous devons la projection de ce film à M. PAULMIER qui s'intéresse beaucoup à cette question. A plusieurs reprises, pour les malades de notre service d'hôpital, j'ai fait appel à lui et toujours, avec une très bonne grâce, il a répondu à notre demande en mettant à notre disposition des tentes à oxygène ; dernièrement encore, à propos d'un malade qui venait de subir une très grave intervention thoracique, j'ai pu, grâce à lui, utiliser son matériel qui nous a donné une entière satisfaction.

Le film qui va vous être projeté, vous montrera les différentes méthodes qui, actuellement, sont admises pour utiliser l'oxygène, soit dans un grand hôpital, soit dans des services plus restreints.

M. Paulmier : La Société *L'Air Liquide* ayant été amenée à constater la consommation très importante, et dépassant un million cinq cent mille mètres cubes par an d'oxygène, aux États-Unis, pour des usages médicaux, a pensé qu'il intéresserait le Corps Médical Français d'avoir connaissance d'un film cinématographique réalisé par la *Linde Air Products* avec la collaboration de nombreux hôpitaux américains. *L'Air Liquide* a, en conséquence, acquis ce film sur l'Oxygénothérapie, qu'elle est heureuse de présenter à la *Société d'Anesthésie et d'Analgésie*, et qu'elle tiendra à la disposition du Corps Médical Français après avoir traduit le texte en notre langue.

Ce film montre d'une manière simple, complète, et très vivante les divers modes d'application de l'Oxygénothérapie soit par cathéter nasal, soit par masque facial, soit par tente à oxygène, soit par chambre à oxygène. Il indique, au début, que le succès de l'Oxygénothérapie depuis ces dernières années doit être attribué à l'emploi d'un matériel adéquat, à son utilisation correcte, et à la possibilité de se procurer de l'oxygène d'une grande pureté dans des tubes d'un modèle commercial. Ceci est aussi vrai pour la France que pour les États-Unis.

Le cathéter nasal placé dans le rhino-pharynx permet l'absorption d'oxygène à des concentrations qui peuvent aller jusqu'à 50 %. L'appareil nécessaire est simple, peu coûteux, facilement transportable. Il est intéressant d'humidifier l'oxygène dans des barboteurs afin d'éviter que la gorge ne se dessèche et ne s'irrite.

Au point de vue masque facial ou inhalateur, il existe des modèles différents qui trouvent un emploi intéressant, particulièrement dans le cas de traitements intermittents.

Les tentes à oxygène constituent certainement l'élément le plus important de l'Oxygénothérapie. De nombreux modèles

sont successivement présentés dans ce film, dont une très grande expérience a sanctionné les qualités. Les tentes à oxygène sont des appareils de conditionnement d'air. Elles comprennent, d'une part, un coffre et, d'autre part, un capuchon en tissu imperméable, muni de vitres en matière transparente. Les unes sont à moteur, les autres sont à injecteur. L'air ayant été amené à un pourcentage d'oxygène déterminé, un circuit de cette atmosphère est établi à travers de la glace pour le rafraîchir et enlever l'excès d'humidité, soit également, si désiré, à travers un bac de chaux sodée pour enlever l'excès de gaz carbonique, la glace et la chaux sodée étant contenues dans le coffre. Dans les différents modèles de tentes, des ouvertures sont prévues permettant d'être en contact avec le malade. Il est recommandé de vérifier la concentration d'oxygène par des analyses qui doivent être répétées plusieurs fois par jour. Il est spécifié, d'autre part, d'éviter la présence de flamme, allumettes, dispositifs électriques, thermocautère, dont le voisinage serait incompatible avec l'atmosphère saturée d'oxygène qui se trouve à l'intérieur des tentes.

La deuxième partie du film montre les chambres à oxygène dans lesquelles on pénètre par une sorte de sas, et qui constituent en quelque sorte une immense tente, évidemment d'un prix de revient et d'une exploitation plus onéreux.

Le film montre ensuite divers analyseurs et méthodes d'analyses, ainsi que les manodétendeurs, débitmètres, modèles divers de tubes, que requiert l'Oxygénothérapie, ainsi que le schéma d'une centrale de distribution par canalisation à travers les divers services d'hôpitaux employant d'une manière courante l'Oxygénothérapie.

Nous croyons savoir qu'une partie française complètera peut-être ce film afin de montrer également les divers appareils déjà existants ou en construction actuellement en France. Il ne faut pas oublier que c'est dans notre pays, ainsi que le montre l'histoire de l'Oxygénothérapie, que ses applications ont pris naissance. Les travaux importants effectués chez nous permettent

maintenant l'emploi de l'oxygène d'une façon rationnelle dans le traitement d'un grand nombre de maladies, et l'oxygène, qui jusqu'à ce jour était considéré souvent comme le consolateur des agonisants, devient une arme puissante dans l'arsenal thérapeutique.

M. Gosset : Il est certain que beaucoup d'opérés présentant des complications pulmonaires sont absolument transformés par le séjour sous ces appareils à oxygène ; en particulier, on est surpris de voir combien les shockés — sans savoir ce qu'est exactement le shock — se trouvent, dans les 24 premières heures, soulagés et améliorés : ceci est extrêmement important et à l'heure actuelle il est indispensable d'avoir dans tout service de chirurgie — je ne parle pas des services de médecine — une ou plusieurs tentes à oxygène à sa disposition.

J'ai été très heureux de voir, sur ce très beau film, comment on stérilise les tentes, c'est un point qui me préoccupait un peu.

Ce film a donc été pour nous tous extrêmement instructif, il nous a appris beaucoup de choses et nous en remercions vivement M. PAULMIER.

ANALYSES

Les narcotiques et les analeptiques de John Aderne, maître chirurgien anglais (1307-1380).

par **Walter K. Fraenkel** (Berlin). — *Schmerz-Narkose Anästhesie* ; an. 10, n° 3, août 1937, p. 74 à 76.

D'ARCY POWER a publié à Londres, en 1910, une édition du traité de John ADERNE (1307-1380) intitulé : « Le traitement de la fistule de l'anus ».

D'après ce traité, il est certain qu'il y a 560 ans les maîtres chirurgiens possédaient les moyens d'opérer sans douleur ; ils avaient aussi à leur disposition toute une série d'analeptiques.

John ADERNE, « lettré et gentleman », avait vraisemblablement fait ses études à Montpellier.

G. JACQUOT.

Anesthésie et Chirurgie.

par **Ralph M. Waters et Erwin R. Schmidt** (Madison). — *Annals of Surgery* ; vol. 106, n° 4, octobre 1937, p. 788 à 794.

Cet article de W. et S. n'est qu'un nouvel appel à la coopération indispensable entre les chirurgiens et les anesthésistes.

L'asepsie et l'anesthésie ont rendu possible la chirurgie moderne, des deux, l'asepsie s'est développée d'un seul élan et cela parce que les chirurgiens ne soutinrent pas l'anesthésie et réprouvèrent même que cette dernière soit l'apanage du corps médical. Cette attitude mit l'anesthésie entre les mains des étudiants qui la méprisèrent ou dans celle de simples manœuvres, ce qui fut la cause du retard considérable de la science et de l'art anesthésiques, qu'on peut constater actuellement.

Pourtant un petit groupe de médecins se sont acharnés à travailler cette question, ils sont arrivés à dégager, sans moyens et presque sans aide,

quelques lois de la science anesthésique. W. et S. appuient ces faits sur les graphiques très instructifs publiés par GUEDEL dans son récent ouvrage « *Inhalation Anesthesia* ». Puis ils concluent ainsi : « Connaissant maintenant d'une part les facteurs physiologiques qui modifient les facteurs anesthésiques, d'autre part les signes rigoureux du degré d'anesthésie obtenue et les modifications qu'y apportent les différents temps opératoires, tout anesthésiste compétent est en état de pouvoir donner — à condition toutefois que le chirurgien veuille bien, en toute connaissance et bonne volonté, y coopérer — une anesthésie permettant la parfaite exécution de l'opération, avec le minimum d'anesthésique et le maximum de sécurité ; mais, un anesthésiste compétent travaillant avec un chirurgien qui n'accorde pas de valeur à ces faits, ne peut pas réaliser ce type d'anesthésie. »

Cette coopération depuis longtemps réalisée en Angleterre, semble être désormais comprise en Amérique, le sera-t-elle un jour en France ?

Françoise THIERRY.

Progrès récents en anesthésie.

par John S. Lundy (Rochester). — *The Journal of the American Medical Association* ; vol. 100, n° 6, 5 février 1938, p. 434 à 436.

Nous extrayons de l'article de LUNDY, anesthésiste en chef de la Mayo-Clinic, quelques données pratiques.

Dans plus de 50 % des cas, l'anesthésie endo-trachéale peut être effectuée par voie nasale, à l'aide du tube de Magill.

Plutôt que de dépasser les limites d'un anesthésique, il vaut mieux en changer sans tarder, ou le compléter par un autre.

Le cyclopropane doit être donné à une concentration modérée pour ne pas modifier le pouls qu'on mesurera très fréquemment. Ce gaz ne doit être confié qu'à des anesthésistes très expérimentés.

Les barbituriques administrés en deux doses égales, l'une la veille au soir, l'autre le matin de l'opération, constituent le meilleur préanesthésique. Le tribrométhanol ne doit être employé que comme anesthésique de base ; il est spécialement indiqué chez les enfants.

Quand un malade est affaibli ou lorsqu'il a moins de 50 % d'hémoglobine, il ne faut pas utiliser la rachi-anesthésie, le meilleur anesthésique dans ces cas est le cyclopropane.

G. JACQUOT.

L'anesthésie dans les lésions traumatiques de la pratique civile.

par **A. Trivellini** (Milan). — 3^e Congrès annuel de la Société Italienne d'Anesthésie et d'Analgésie, Turin, 22 octobre 1937 ; in *Giornale Italiano di Anestesia e di Analgesia*, an. 3, n^o 3, septembre 1937, p. 227 à 292.

Anesthésie en traumatologie de guerre.

par **P. Camoriano** (Armée). — *Ibid.*, p. 293 à 324.

Le rapport de T. est basé principalement sur l'importante statistique de la section de traumatologie de la Clinique chirurgicale du Pr DONATI à Milan, où ont été admis en 4 ans 1 2 : 4.485 traumatisés pour lesquels 3.261 anesthésies ont été administrées.

Les conclusions de T. sont les suivantes :

I. — Dans le traitement des lésions traumatiques en général, on utilisera de préférence et si les conditions le permettent, l'anesthésie locale. Elle a, dans certains cas, des indications absolues (conditions physiopathologiques débilitantes du traumatisme, contusions, entorses, cicatrices douloureuses, luxations des petites articulations) ; elle est d'exécution simple.

II. — Dans les contusions abdominales, les anesthésiques sont contre-indiqués, de même que les narcotiques, parce qu'ils masqueraient éventuellement l'existence de lésions internes.

Dans les plaies de la paroi abdominale, l'anesthésie locale est suffisante.

Pour les opérations intra-abdominales, on aura recours à l'anesthésie rachidienne, à la péridurale ou à la narcose à l'éther. En outre, dans les lésions du diaphragme, l'anesthésie du phrénique rendra des services.

III. — Pour les lésions traumatiques de la colonne vertébrale, il est indiqué d'utiliser l'anesthésie locale ou la péridurale segmentaire, dans les lésions des apophyses transverses des vertèbres. Sauf contre-indications, l'anesthésie générale à l'éther aura la préférence dans la réduction des fractures des corps vertébraux.

IV. — Pour le traitement des lésions traumatiques du membre supérieur, tant du squelette que des parties molles, l'anesthésie locale est contre-indiquée, on recourra suivant les cas soit à l'anesthésie plexulaire ou segmentaire, soit à la narcose.

V. — Pour le membre inférieur, la préférence ira à l'anesthésie locale. Dans les luxations de la hanche, les fractures du col et de la diaphyse du fémur, la rachi et la péridurale segmentaire sont indiquées. L'anes-

thésie tronculaire est d'exécution difficile et ne sera utilisée que comme pis-aller.

L'anesthésie segmentaire endo-vasculaire ne paraît pas être à conseiller dans le traitement des lésions traumatiques des membres.

C. a compulsé, pour rédiger son rapport sur l'*anesthésie en traumatologie de guerre*, les archives militaires italiennes, allemandes, anglaises et françaises. Ses conclusions peuvent se résumer comme il suit :

I. — *Les moyens que nous pouvons utiliser* en traumatologie de guerre sont :

- a) éther ou chlorure d'éthyle ou novanest ;
- b) évipan ;
- c) loco-régionale, tronculaire, plexulaire (novocaïne + adrénaline) ;
- d) rachi basse, sous-ombilicale (novocaïne, stovaïne, tutocaïne) ;
- e) anesthésies mixtes :
 - 1) morphine, morphine-scopolamine + locale et loco-régionale.
 - 2) morphine + éther.
 - 3) blocage régional + abolition de conscience par un narcotique.
 - 4) prénarcotique + éther, après chlorure d'éthyle.

II. — *Le choix de la méthode* ne peut être fait que grâce à l'expérience du chirurgien qui indépendamment du siège et de la nature de la blessure devra tenir compte des circonstances dues à la forme de la guerre.

III. — *Améliorations proposées pour l'organisation* du service de l'anesthésie en chirurgie de guerre.

A. — *Matériel* :

a) Substituer aux solutions prêtes d'avance, des comprimés pour la préparation extemporanée. Cette mesure a déjà été adoptée par l'armée allemande. Dans l'armée française, les solutions seront préparées extemporanément à la pharmacie de la formation sanitaire de campagne.

b) Masque d'Ombredanne ou de Rota qui permet de donner : éther, chlorure d'éthyle, oxygène et CO².

c) On n'oubliera pas dans les hôpitaux de campagne : éphédrine, caféine, adrénaline, pour lutter contre l'hypotension. Mélanges analeptiques : O² + CO² (95 et 5 %).

B. — *Personnel* :

Il est désirable d'avoir un nombre important d'anesthésistes techniques qui seront formés auprès des quelques écoles d'anesthésie existant en Italie et de celles qu'on pourra facilement créer.

IV. — *L'anesthésie des gazés* devra être étudiée spécialement. En cas de nécessité, on aura recours à la locale ou à l'évipan.

G. JACQUOT.

Une méthode biologique fine pour la mesure du pouvoir analgésique.

par Hans Molitor et Albert Latven (Rahway, N. Y.). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 3, mai-juin 1937, p. 127 à 133, 11 figures.

Cette méthode est basée sur la réaction produite chez des souris par l'application d'une sorte de pince à disséquer, à la base de la queue.

Cette excitation mécanique a une intensité uniforme et facile à mesurer. Les résultats sont évalués en notant les réponses d'un groupe de 12 animaux au moins.

Les avantages de cette méthode sont :

a) Elle ne nécessite, chez ces petits animaux, qu'une quantité très faible de la substance anesthésique à étudier.

b) L'application d'une excitation douloureuse de faible intensité mais uniforme, rend possible la mesure d'un faible pouvoir analgésique.

c) La possibilité d'employer un grand nombre d'animaux permet d'éliminer jusqu'à un certain point, les erreurs dues aux variations de la sensibilité individuelle.

d) L'emploi d'une race uniforme d'animaux élimine le facteur de variabilité lié à chaque espèce.

A. JULIA.

Recherches et considérations sur le mécanisme de la mort par les anesthésiques locaux.

par L. Donatelli et R. Abbate (Florence). — *Giornale Italiano di Anestesia e di Analgesia* ; an. 3, n° 3, septembre 1937, p. 359 à 385.

Des expériences réalisées sur le lapin par les auteurs on peut conclure que :

1° La novocaïne, la tutocaïne, la pantocaïne injectées par voie intraveineuse à dose subléthale provoquent des troubles respiratoires et de fugaces troubles cardiovasculaires ; avec les doses léthales : perturbations graves des deux appareils.

2° La cocaïne et la percaïne injectées par voie intraveineuse ont provoqué tant avec la dose subléthale que léthale des troubles sérieux des appareils respiratoire et circulatoire.

3° Tous les anesthésiques étudiés, injectés lentement par cette même

voie, arrêtent d'abord la fonction respiratoire, puis la fonction circulatoire.

4° La toxicité des anesthésiques croît selon la progression suivante : novocaïne, tutocaïne, stovaïne, cocaïne, pantocaïne, percaïne.

5° Au moment de l'arrêt respiratoire la novocaïne, la stovaïne, la tutocaïne et la pantocaïne ont déterminé une hypotension qui semble faciliter mais non déterminer la mort, tandis que la cocaïne et la percaïne ont donné lieu à un véritable collapsus cardiovasculaire qui est certainement un des facteurs déterminants de la mort.

6° Au moment de l'arrêt respiratoire la respiration artificielle relève la pression artérielle chez les animaux intoxiqués par la novocaïne, pantocaïne et stovaïne et reste sans action si l'on a utilisé percaïne et cocaïne.

7° L'étude de la percaïne et de la cocaïne sur la circulation a mis en évidence un mécanisme périphérique beaucoup plus important que le mécanisme central, tandis qu'avec la novocaïne l'hypotension, qui ne peut être attribuée à l'anoxémie, doit être interprétée comme consécutive à une action bulbaire.

La novocaïne, tutocaïne, stovaïne, pantocaïne, déterminent la mort par paralysie respiratoire à laquelle s'associent des troubles cardiovasculaires. Au contraire, chez les animaux intoxiqués par la percaïne et à la cocaïne, deux facteurs concourent à déterminer la mort : paralysie respiratoire et cardiovasculaire périphérique avec probablement paralysie vasomotrice bulbaire concomitante.

L'auteur cherche ensuite à établir un rapport entre l'action pharmacologique et la constitution chimique. Il rappelle que la novocaïne, tutocaïne, stovaïne, pantocaïne, cocaïne, possèdent un noyau benzoïque, tandis que la percaïne possède un noyau cinchoninique, ce dernier rendrait peut-être compte de la toxicité particulière de cet anesthésique sur l'appareil cardiovasculaire et les centres respiratoires.

Les thérapeutiques employées seront différentes selon l'anesthésique utilisé : dans les accidents graves par anesthésie locale s'il s'agit de cocaïne et de percaïne, les moyens thérapeutiques devront porter d'abord sur l'appareil respiratoire sans toutefois négliger l'appareil cardiovasculaire, tandis que si l'on utilise la stovaïne, la novocaïne, la tutocaïne et la pantocaïne, l'appareil cardiovasculaire pourra passer au second plan.

A. LANDON.

La vitesse de sédimentation des globules rouges consécutive aux opérations non compliquées.

par **Per Hansen** (Oslo). — *Acta Chirurgica Scandinavica* ; vol. 80, fasc. 4-5, février 1938, p. 340 à 346, 3 diagrammes.

H. a mesuré, par la méthode de WESTERGREN, la vitesse de sédimentation des globules rouges, consécutive à 57 opérations de hernie et à 41 appendicectomies non compliquées. Les sujets porteurs de hernie ont été opérés sous anesthésie locale + adrénaline ; ceux atteints d'appendicite, sous anesthésie générale à l'éther.

Dans tous les cas, la vitesse de sédimentation était normale avant l'opération.

L'augmentation de la vitesse de sédimentation fut beaucoup plus marquée et les chiffres obtenus plus inégaux, après les opérations de hernie qu'après les appendicectomies.

Pour H., ces faits sont dus vraisemblablement à ce que l'anesthésie locale + adrénaline entraîne un saignement plus marqué dans la plaie que n'en provoque l'anesthésie à l'éther employée pour les appendicectomies.

WINDFELD a constaté, au cours de travaux antérieurs, que l'augmentation de vitesse ne dépend pas de l'importance de l'opération, mais de la quantité de sang perdu.

G. JACQUOT.

Le traitement préventif des troubles circulatoires occasionnés par la narcose et par l'opération.

par **R. Schoen** (Leipzig). — *Schmerz-Narkose-Anästhesie* ; an. 10, n° 4, octobre 1937, p. 97 à 104.

Le *collapsus périphérique* est la forme la plus fréquente de troubles circulatoires post-opératoires. Contre cette complication le cardiazol et la coramine intra-veineux sont indiqués ; le lobéline, s'il existe des troubles respiratoires.

En cas de *déficience cardiaque* proprement dite, le médicament de choix est la strophantine (0,3 à 0,4 milligr.) associée ou non au sympatol ou à l'éphétonine et l'ikoral.

Il est important de reconnaître à temps le *collapsus menaçant* et de le traiter immédiatement. Il suffira alors de donner de faibles doses d'analeptiques : sympatol, caféine. Le camphre n'agit que comme préventif.

Le cardiazol a en outre une action antagoniste sur la narcose, même profonde (chez le lapin), il accélère le réveil.

Les examens pré-opératoires (électrocardiogramme) permettent de déceler une lésion cardiaque latente et d'établir une *médication préventive* ; l'exemple le plus démonstratif de l'efficacité de ce traitement est fourni par l'iodothérapie chez les basedowiens.

G. JACQUOT.

Pression sanguine dans les capillaires périphériques et shock chirurgical.

par G. Szanto (Budapest). — *Surgery, Gynecology and Obstetrics* ; vol. 65, n° 4, octobre 1937, p. 435 à 457.

S. a déterminé les modifications de la pression dans les capillaires périphériques, après une opération de petite ou de grande chirurgie, sous anesthésie locale par infiltration ou sous anesthésie générale par inhalation d'éther.

Il les a étudiées dans 80 cas, par la méthode de HERZOG.

Il constate :

1° que les opérations de petite chirurgie, appendicites et hernies, faites sous anesthésie locale, n'abaissent pas la pression capillaire, même dans les cas où la pression artérielle diminue.

2° que la grande chirurgie abdominale, faite sous anesthésie locale ou générale, provoque une chute de la pression capillaire en même temps qu'une chute de la pression artérielle et qu'elle se manifeste de 4 à 6 heures après l'opération, pour ne revenir à la normale que 4 à 5 jours plus tard.

S. considère que les facteurs de cette vaso-dilatation des capillaires sont :

- a) le shock nerveux : peur, douleur ;
- b) les produits de désintégration résorbés au niveau des tissus sectionnés tels que les substances histaminiques ;
- c) l'agent anesthésique ;
- d) l'acidose.

La chute de la pression capillaire fait partie des éléments du phénomène de shock et relève du même traitement (caféine, strychnine, adrénaline, sérum).

Françoise THIERRY.

Examen de la fonction hépatique au cours de l'anesthésie et de l'intervention.

par **Pasquale Gagliardi** (Turin). — *Archivio Italiano di Chirurgica* ; vol. **46**, fasc. I, mai 1937, p. 65 à 88.

G. a utilisé dans ses recherches, l'épreuve au rose bengale et celle de la bilirubinémie qualitative qui lui ont paru tout à fait appropriées au but poursuivi.

Chez les malades à foie présumé sain, l'anesthésie et le traumatisme chirurgical provoquent sur le fonctionnement hépatique des modifications de divers degrés et de durée plus ou moins courte, en rapports avec le mode d'anesthésie et la gravité de l'intervention.

Chez les malades à foie présumé malade, quand il existe déjà un état pré-opératoire d'insuffisance hépatique, latente ou manifeste, l'anesthésie et l'intervention provoquent une aggravation de cet état.

L'épreuve du rose bengale, considérée dans le cadre des divers tests fonctionnels en chirurgie, est une des épreuves d'hémochromodiagnostic les plus sensibles qui, associée à celle de la bilirubinémie qualitative, peut fournir des renseignements précis sur la fonction hépatique.

A. LANDON.

Le M. A. S. S. en chirurgie.

par **F. Graziani** (Zara). — *Giornale Italiano di Anestesia e di Analgesia* ; an. **3**, n° 3, septembre 1937, p. 329 à 358.

L'auteur rapporte une expérience de 8 années basée sur 2.851 cas d'anesthésie au M. A. S. S. (Morphine, Atropine, Scopolamine, Strophantine) qu'il utilise seul ou comme pré-anesthésique joint au chloroforme, à l'éther, à l'anesthésie spinale ou locale.

L'emploi de cet anesthésique lui a permis de réduire à 8-10 ou 12 grammes le chloroforme utilisé pour les courtes interventions et de ne jamais dépasser 30 grammes pour les interventions de longue durée (1 heure).

Pour l'éther la dose est aussi diminuée mais dans de moindres proportions. En anesthésie locale G. a pu utiliser la novocaïne à 1 %, 2 %, 3 % seulement et ce, sans atteindre jamais les doses courantes.

Enfin dans 1.005 interventions il s'est servi du M. A. S. S. seul avec plein succès. Le M. A. S. S. est composé de la manière suivante :

Bromhydrate de morphine et Cactine 0 gr. 01 ; Bromhydrate d'éthyl morphine 0 gr. 005 ; Bromhydrate de Scopolamine, Bromhydrate d'Atro-

pine, Strophantine 0 gr. 0005 ; Bromhydrate d'hyoscyamine 0 gr. 001 ; Ephédrine 0 gr. 025, le tout dissous dans 1 cc. 1/2 de solution saline légèrement hypertonique.

L'action synergique de tous ces éléments constitutants peut se résumer ainsi :

1^o La scopolamine, morphine, atrophine, hyoscyamine agissent en déprimant le système nerveux central, donnant le plus souvent un sommeil parfait, d'autres fois un état d'inconscience d'où le patient passe doucement au sommeil tranquille ;

2^o Le M. A. S. S. procure le calme psychomoteur nécessaire à la préparation sans qu'on ait toutefois à déplorer durant l'intervention ni accidents ni incidents graves du côté du système nerveux central ou périphérique, du cœur ou des organes de la respiration, du fait que les doses des éléments constitutants sont maintenues très au-dessous des doses toxiques spécifiques de chacun d'eux.

Le M. A. S. S. a été utilisé en injection hypodermique sur des sujets de 14 à 86 ans. La dose courante qui est de 1 cc. 5 chez les adultes doit être réduite de 1/2 ou 1/3 chez les jeunes sujets.

Quelques très rares contre-indications : par exemple dans les cas de grave affection cardiaque, et chez les sujets au-dessous de 14 ans. Par contre, le M. A. S. S. est à conseiller chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire, ou dans les affections des organes respiratoires. Chez les sujets faibles et les vieillards il est très indiqué.

Pour obtenir le maximum d'effet il faut que l'injection soit pratiquée 1 h. 1/2 ou 2 heures avant l'opération. Il se produit toujours une mydriase marquée et persistante, une respiration ample et profonde sans augmentation de fréquence, une élévation de la pression sanguine et une accélération du pouls qui peut atteindre 110.

En somme, le M. A. S. S. peut être utilisé par le clinicien avant, pendant, après l'opération il ne présente aucun danger pour l'organisme qu'il met au contraire dans des conditions de plus grande résistance par rapport à l'opération et à ses suites.

A. LANDON.

La valeur du chloroforme pour la narcose.

par D. Kulenkampf (Zwickau). — *Schmerz-Narkose-Anästhesie* ; an. 10, n° 3, août 1937, p. 77 à 83.

Il ne s'agit pas, bien entendu, de revenir au chloroforme mais K. appuie l'opinion de KIRSCHNER, LAUTENSCHLAEGER et d'autres auteurs qui pensent que cet anesthésique conserve certaines indications.

K. rappelle combien les parturientes supportent bien le chloroforme. De plus, pendant la guerre mondiale, sans aucun appareil, il a fait donner de très nombreuses narcoses avec ce produit, sans avoir à déplorer aucun accident.

Le chloroforme n'est pas dangereux, à condition d'être administré goutte-à-goutte. Associé à la locale, il permet, à faible dose (5 à 20 centimètres cubes) d'exécuter une opération sur l'abdomen supérieur.

G. JACQUOT.

Méthodes pour déceler les impuretés du cyclopropane.

par O. K. Burger (Roslyn). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 4, juillet-août 1937, p. 207 à 211.

B. étudie d'abord les impuretés que peut contenir le cyclopropane.

La méthode de fabrication de cet anesthésique permet la formation, dans certains cas, de propylène, dans d'autres, d'hexaméthylène ou cyclohexane. Le cyclopropane peut donc être livré contenant ces corps, mais de plus, à la faveur de la chaleur, le cyclopropane contenu dans un cylindre de fer, peut se décomposer lentement et donner du propylène.

B. a cherché un moyen facile de déceler ces impuretés ; il utilise la réaction au permanganate de BAEYER. Par un dispositif, il fait pénétrer le cyclopropane à analyser dans une bouteille contenant une solution de permanganate 1/10 N. Si le cyclopropane est pur, la solution demeure rose et claire. S'il contient du propylène, le liquide devient marron sale, du bioxyde de manganèse précipite, puis la solution devient incolore. S'il n'y a que quelques traces de propylène, il se forme sur les parois de la bouteille un léger dépôt de bi-oxyde de manganèse et le liquide reste rose.

Pour l'analyse quantitative, B. indique deux méthodes, l'une par le permanganate, l'autre par l'iode.

Mais ceci ne lui permet pas de déceler d'autre impureté que le propylène. Le cyclohexane, dit-il, donnerait au cyclopropane une odeur voisine

de celle du chloroforme, mais aucune méthode d'analyse directe ne permet de le mettre en évidence de façon pratique, à l'heure actuelle.

Françoise THIERRY.

Le tube pharyngien à renflement bulbaire : nouveau dispositif facilitant l'anesthésie au cyclopropane.

par B. C. Leech (*Regina ; Canada*). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 1, janvier-février 1937, p. 22 à 25, 2 figures.

Se basant sur une étude approfondie des dimensions et de la forme du pharynx chez des sujets d'âge, de sexe et de tailles différentes, L. décrit une nouvelle canule, dont il est l'auteur, pour l'anesthésie intra-pharyngée.

Ce tube pharyngien, métallique, a une forme analogue à celle de la pipe de DELBET et son extrémité pharyngée est entourée par une sorte de bulbe piriforme en caoutchouc mousse qui se moule sur le pharynx ce qui le rend étanche.

Cet appareil ⁽¹⁾ permet d'administrer les gaz anesthésiques en circuit fermé, sans intubation trachéale et sans masque facial étanche. Il permet donc toutes les opérations sur la face, le nez, l'oreille, la tête, le cou, la bouche.

Pour toutes les interventions il donne une anesthésie régulière, comparable à celle qu'on obtient avec l'anesthésie endo-trachéale.

A. JULIA.

Anaphylaxie au cours de l'anesthésie à l'éther.

par L. M. Quill (*Cincinnati*). — *The Journal of the American Medical Association* ; vol. 109, n° 11, 11 septembre 1937, p. 854 à 856.

Chez les traumatisés, au Cincinnati General Hospital, depuis de nombreuses années, on procède à l'injection de sérum antitétanique, au cours de l'anesthésie à l'éther nécessitée par l'intervention chirurgicale. Cette pratique a pour but de protéger les malades sensibilisés contre les accidents de shock anaphylactique. Les travaux de BESREDKA, de SCIMONE, de RÉ, etc.

(1) Construit par The Foregger Company, New-York City.

ont établi en effet que l'anesthésie à l'éther exerce une action protectrice contre les accidents.

Ayant perdu un homme de 26 ans d'œdème aigu du poumon, Q. fit non seulement des recherches bibliographiques approfondies, mais une enquête dans un certain nombre de grands hôpitaux américains.

Les réponses étant contradictoires, Q. se décida à faire personnellement un certain nombre d'expériences sur des animaux dont les réactions anaphylactiques sont différentes (chiens, lapins, cobayes). La moitié des chiens, tous les lapins et tous les cobayes sensibilisés, moururent d'accidents anaphylactiques aigus, bien que le shock ait été déclenché sous anesthésie à l'éther.

Q. conclut que, malgré les expériences de nombreux auteurs, malgré la persistance de cette pratique dans de nombreux hôpitaux importants, il la considère comme ne donnant, dans la majorité des cas, aucune protection efficace. Personnellement il l'a abandonnée au Cincinnati General Hospital.

Françoise THIERRY.

Expérience clinique de l'éther divinylrique.

par Geraldine Light, Mary A. Ross et Elisabeth Fulton
(Chicago). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 3, mai-juin 1937, p. 167 à 170.

Se basant sur 355 cas, les auteurs conseillent le vinéthène comme anesthésique de début et pour les anesthésies de courte durée, au lieu de chloroforme ou de chlorure d'éthyle. Elles n'ont jamais constaté de modifications pathologiques des différents organes.

L'administration ne demande qu'un appareillage très simple. Cependant cette anesthésie ne doit être donnée que par des médecins expérimentés, le seuil d'intoxication pouvant être atteint très rapidement.

A. JULIA.

Anesthésie générale à l'évipan.

par M. Pouliquen (Brest). — Académie de Chirurgie,
17 novembre 1937 ; in *Bulletins et Mémoires*.

De l'avis de l'auteur, l'anesthésie intra-veineuse n'occupe pas en France la place qu'elle mérite et l'anesthésie à l'évipan en particulier a été trop sévèrement condamnée dans notre pays.

Sur 2.300 cas il a eu deux morts, mais l'une est survenue par suite d'une mauvaise indication et pour l'autre il y a eu une erreur évidente de dosage. A part cela, il a observé quelques cas de shock assez sérieux, de rares vomissements, une luxation de la mâchoire inférieure au cours d'un bâillement et malheureusement de l'agitation fréquente chez les jeunes. Il conclut que l'évipan est toxique mais pas plus dangereux que le chloroforme, l'éther, etc.

Il spécifie que jusqu'à présent il ne s'est guère servi de l'évipan que pour les opérations de courte durée, employant la méthode à dose unique, complètement différente de la méthode à doses répétées qui convient aux opérations longues. Cette dernière méthode est compliquée et nécessite en tout cas un anesthésiste tout à fait spécialisé. Au contraire, la méthode à dose unique est extrêmement simple puisque par une simple piqûre on obtient en quelques minutes le sommeil désiré. Si le chirurgien ne fait pas lui-même la piqûre, il peut la confier à n'importe qui. En effet, il peut surveiller la vitesse de l'injection et il tient au bout de sa pince de Kocher le meilleur repère de la narcose qui est la réaction au pincement.

L'évipan peut être employé seul ou comme anesthésique de complément associé à un autre anesthésique quelconque soit au début ou à la fin d'une opération. Au début, il est surtout indiqué chez les enfants ou les pusillanimes parce qu'il supprime l'angoisse du patient.

Employé seul il a aussi de nombreuses indications et peut être utilisé dans presque toutes les opérations de courte durée. L'auteur insiste beaucoup sur les avantages qu'il offre dans la chirurgie des fractures et accidents, ce qui l'amène à préconiser la méthode intraveineuse en chirurgie de guerre, soit dans l'armée, soit dans la marine.

Enfin la facilité que donne cet anesthésique pour remuer les blessés lui a suggéré l'idée de l'employer pour le transport des malades dans les cas particulièrement douloureux (*). Il l'a employé cinq fois avec entière satisfaction, une fois au moins l'indication lui a paru formelle. Il s'agissait d'une fracture du col du fémur et le blessé souffrait tellement que le médecin traitant le jugeait intransportable.

L'auteur tient à spécifier que les *indications du transport sous anesthésie doivent être rares* et que si l'évipan est employé, il ne peut être confié qu'à un médecin tout à fait spécialisé.

POULIQUEN.

(*) L'auteur vient de s'apercevoir qu'il n'est pas le premier à avoir préconisé le transport sous anesthésie générale, il vient de voir en effet que dans *Staff meetings of the Mayo Clinic*, octobre 6, 1937, il est conseillé d'avoir recours à l'anesthésie rectale dans certains cas où l'état général est grave (accidents, brûlures, psychoses, tétanos) pour rendre possible le transport à l'hôpital ou pour éviter des convulsions.

Anesthésie de base à l'évipan par voie rectale.

par Philip J. McNellis (Charleston). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 4, juillet-août 1937, p. 193 à 196.

McN. a utilisé l'anesthésie intra-veineuse à l'évipan 1.820 fois en 2 ans. Il n'a eu qu'à s'en louer pour toute la petite chirurgie pour laquelle il l'avait employée et il a essayé ensuite la méthode de GWATHMEY (intra-rectale) pour la grande chirurgie.

L'évipan est administré comme anesthésique de base, par voie rectale. Les doses employées sont de 0 gr. 02 par livre, diluées soit à 10 % (GWATHMEY), soit à 20 % (McNELLIS) ou même davantage. L'auteur préfère une solution plus étendue qui s'absorbe plus rapidement et procure plus rapidement la narcose, cette solution est plus sûre chez les malades fatigués.

L'anesthésie est obtenue en 10 à 20 minutes, on la complète par un anesthésique volatil en très faible quantité.

Le réveil se fait après 1 à 12 heures, sans excitation ; l'analgésie post-opératoire évite l'emploi de morphine au réveil. On n'observe jamais, même pour des réveils tardifs, ni modifications de la pression artérielle, ni dépression respiratoire, ni modifications de la coloration du visage.

McN. se déclare parfaitement satisfait des 165 anesthésies qu'il a pratiquées par cette méthode, chez des malades âgés de 3 à 65 ans ; il constate seulement que chez les enfants de 3 à 12 ans, l'anesthésie est parfois un peu insuffisante. Il a appliqué cette méthode chez des alcooliques agités et a obtenu des résultats remarquables.

Françoise THIERRY.

Anesthésie au nembutal : I. — Toxicité du nembutal (pentobarbital sodique) chez le cobaye.

par Emmett B. Carmichael et Louis C. Posey (Alabama). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 3, mai-juin 1937, p. 156 à 163.

La résistance naturelle des cobayes au nembutal subit des variations individuelles considérables quand celui-ci est administré par voie intra-péritonéale.

La durée du sommeil et le maximum de l'effet hypnotique sont proportionnels à la dose donnée chez des animaux de même poids.

Le poids des cobayes a une influence importante sur la durée du som-

meil, pour les animaux qui guérissent et sur la toxicité, pour ceux qui succombent ; pour obtenir l'un ou l'autre de ces effets, la dose de médicament nécessaire est d'autant plus faible que l'animal est plus lourd.

La dose nécessaire par kilog. de poids du corps pour obtenir la mort diminue à mesure que le poids du cobaye augmente :

57 à 60 milligrammes pour des cobayes de 200 à 399 grammes.

52,5 à 55 milligrammes pour des cobayes de 400 à 599 grammes.

45 à 47,5 milligrammes pour des cobayes de 600 à 799 grammes.

A. JULIA.

Anesthésie au nembutal : II. — Observations sur les effets de l'administration répétée de nembutal chez les cobayes.

par Emmett B. Carmichael et Louis C. Posey ((Alabama).

— *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ;

vol. 16, n° 4, juillet-août 1937, p. 199 à 206.

Très intéressant travail expérimental, les recherches sont faites sur 119 cobayes répartis en diverses catégories suivant le poids, suivant la dose par kilog. et suivant la fréquence des injections : bi-hebdomadaires ou quotidiennes.

Les résultats obtenus peuvent se résumer comme il suit :

1° Il se développe une tolérance au nembutal, puisque l'effet hypnotique décroît à mesure qu'on en répète l'administration ;

2° Les variations de cette tolérance sont considérables, mais les résultats obtenus sont rigoureusement proportionnels à la dose administrée à des cobayes de même poids ;

3° La durée de l'effet hypnotique est plus longue chez les cobayes de grande taille que chez ceux de petite taille, si la dose donnée par kilogramme est la même.

4° La période de réveil diminue régulièrement après la 8^e ou la 10^e injection, si une dose fixe est donnée, soit bi-hebdomadaire soit quotidienne.

5° La durée de l'effet hypnotique est proportionnelle à la dose administrée pour un groupe d'animaux de même poids.

Françoise THIERRY.

Le pentothal sodique, anesthésique intra-veineux.

par Willa A. Cameron (Los Angeles). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 4, juillet-août 1937, p. 230 à 233.

C. apporte 225 anesthésies au pentothal.

Ce dernier venu dans la série des barbituriques, procure une anesthésie beaucoup plus profonde mais aussi brève que l'évipan.

C. expose toutes les indications et les contre-indications, étudie les effets physiologiques qu'on peut observer au cours de l'anesthésie et indique les détails de l'administration. Il insiste sur le danger qu'il y a à employer cet anesthésique si l'on n'est pas très entraîné à la technique des anesthésies intra-veineuses : la vitesse d'injection, la sensibilité individuelle, étant des facteurs considérables dans les incidents de dépression respiratoire et dans les accidents qu'on peut rencontrer.

C. insiste sur les qualités incontestables de cet anesthésique, pour les anesthésies de courte durée.

Françoise THIERRY.

Anesthésie intra-veineuse au pentothal sodique.

par Edward B. Tuohy (Rochester). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 3, mai-juin 1937, p. 164 à 167.

Le pentothal sodique est un anesthésique de courte durée, avec induction courte et réveil rapide. Il produit une résolution musculaire satisfaisante et un minimum d'agitation post-opératoire.

La solution employée se prépare extemporanément. Le pentothal est livré sous forme de poudre jaune-clair, en ampoules d'un gramme. Le contenu d'une ampoule est dissous dans 20 centimètres cubes d'eau distillée : on obtient une solution à 5 % dont chaque centimètre cube contient 50 milligrammes de la drogue.

Pour lutter contre son action dépressive sur la respiration, 1 centimètre cube de coramine est ajouté à la solution à 5 % de pentothal ; chaque centimètre cube contient donc approximativement 0 cc. 05 de coramine et 50 milligrammes de pentothal.

L'injection se fait par voie veineuse ; la dose initiale étant de 0 gr. 10 à 0 gr. 20, soit 2 à 4 centimètres cubes injectés rapidement. L'anesthésie survient en 10 à 15 secondes. Le pentothal est ensuite administré par doses

intermittentes de 0,5 à 1 centimètre cube jusqu'à un maximum de 1 gramme, soit 20 centimètres cubes de solution.

La respiration du malade est très superficielle et, pour la contrôler, T. place en avant d'une narine et en avant de la bouche une fine lamelle de coton maintenue en place sur la lèvre supérieure par une bande d'adhésif. Ce fragment de coton est soulevé à chaque passage d'air inspiré ou expiré.

Les complications à redouter sont : des crises d'éternuement, de toux ou de hoquet, dont la persistance seule commanderait un changement d'anesthésique.

L'emploi du pentothal s'est considérablement étendu, pour les interventions sur la tête et sur le cou, les opérations transurétrales et cystoscopiques, pour les biopsies, les dilatations et les curettages. Récemment son emploi a permis de mesurer le degré de chute de la pression artérielle chez les hypertendus et de prédire assez exactement le résultat de la résection bilatérale du nerf splanchnique et des premier et second ganglion lombaire ainsi que ce qu'on peut obtenir par la résection bilatérale partielle du ganglion cœliaque et des capsules surrénales.

A. JULIA.

L'anesthésie au protoxyde d'azote. Ses indications.

par E. Desmarest. — *Le Monde Médical* ; an. 47, n° 904, 1^{er} octobre 1937, p. 857 à 861.

Le premier à utiliser en France l'anesthésie par le protoxyde d'azote, M. DESMAREST, mieux que tout autre, peut en poser les indications, grâce à une expérience longue de vingt ans.

C'est un anesthésique parfait dans tout le vaste domaine de la petite et de la moyenne chirurgie : hernies, appendicites, anus contre nature, chirurgie périnéale, abcès péri-anaux, hémorroïdes, etc., opérations sur les membres, panaris, amputations chez les shockés, pour tous les pansements douloureux, pour l'ablation de mèches. Dans tous ces cas on peut utiliser le protoxyde pur.

L'absence de résolution musculaire complète, le saignement exagéré, rendent le protoxyde d'azote insuffisant dans la grande chirurgie abdominale. On y remédie en associant au protoxyde d'azote soit quelques gouttes d'éther ou de mélange de Schleich, soit une préanesthésie à l'avertine.

Les avantages incontestables du protoxyde d'azote sont bien connus : absence de vomissements, émission rapide des gaz, absence de toute atteinte hépatique, rénale ou pulmonaire, sa toute particulière innocuité chez les

diabétiques. Ces avantages justifient pleinement l'étonnement de M. DESMAREST devant le peu d'extension qu'a pris cette méthode en France. Il ne pense pas que la faute en incombe aux difficultés d'administration ; de nombreux anesthésistes l'ayant apprise dans son service même, ne trouvent pas à l'appliquer ; il ne croit pas non plus que l'insuffisance des appareils, jusqu'à ces dernières années, soit en cause, il accuse surtout l'esprit routinier et l'insouciance qui sévissent ici comme dans bien d'autres domaines.

Françoise THIERRY.

L'action antagoniste de quelques analeptiques sur les intoxications par les anesthésiques locaux.

par Raffaele Abbate (Florence). — *Archivio Italiano di Chirurgia* ; vol. 48, fasc. 2, février 1938, p. 181 à 196.

Poursuivant les recherches entreprises avec DONATELLI, A. a été amené à étudier l'action antagoniste de quelques analeptiques à l'égard des troubles cardio-vasculaires et respiratoires provoqués par les anesthésiques locaux.

Ces expériences, réalisées sur le chat et le lapin, ont porté sur les analeptiques usuels. Tous ont montré une action favorable dans les cas d'intoxication par la novocaïne, la pantocaïne et la cocaïne, bien que pour ce dernier anesthésique, les résultats aient été moins bons. On n'a constaté aucune action analeptique vis-à-vis des intoxications par la percaïne.

Les meilleurs analeptiques étudiés ont été : l'icoral (0 cc. 1 d'une sol. à 5 % ou 1 cc. d'une solution à 0,5 %) et l'adrénaline, tandis que le strychnal (0 cc. 1) et quelquefois l'éphédrine (0,5 à 1 cc. d'une sol. à 0,05 %) ont provoqué une aggravation des symptômes cardio-vasculaires et respiratoires. Le cardiazol (0 cc. 1), la spartocamphre (0 cc. 1), la caféine (0,3 à 0,2 %), la strychnine (0,3 à 0,001 %) ont montré, au contraire, une action constamment bienfaisante mais assez faible.

Deux cas cliniques observés par A. sont venus corroborer ces résultats : le premier a mis en évidence le pouvoir analeptique cardio-vasculaire de l'icoral (2 centimètres cubes intra-musculaires avec injection préalable de camphre et de caféine) et le second, son action respiratoire.

A. LANDON.

Douleur rénale croisée. Confirmation de son point de départ grâce à l'anesthésie des splanchniques.

par Ponthieu et Liotier ; Fiolle, rapporteur. — *Société de Chirurgie de Marseille*, 10 mai 1937, in *Bulletins et Mémoires de la Société* ; t. 11, n° 5, mai 1937, p. 243 à 246.

P. et L. rapportent l'observation d'une femme souffrant de violentes crises de coliques néphrétiques gauches, alors que la radiographie mettait en évidence l'existence d'une ptose du rein droit.

Ils pratiquèrent, en pleine crise, une anesthésie des splanchniques du côté droit, par voie paravertébrale postérieure, suivant une technique voisine de celle de KAPPIS. Ils obtinrent ainsi, pendant 24 heures, une cessation complète de toutes les douleurs siégeant à gauche et ce résultat les décida à faire une néphropexie droite qui guérit définitivement la malade.

Françoise THIERRY.

Météorologie et rachi-anesthésie.

par Ernst Preissecker (Vienne). — *Zentralblatt für Gynäkologie* ; an. 61, n° 43, 23 octobre 1937, p. 2500 à 2504.

Les variations atmosphériques ont, pour certains auteurs, une influence sur l'apparition de diverses affections : glaucome aigu, crises de croup, spasmophilie, éclampsie.

Se basant sur l'évolution de 1.200 anesthésies rachidiennes, P. a observé que 62,5 % des céphalées surviennent après des anesthésies exécutées lors de deux variétés de perturbations atmosphériques qu'il appelle : *kaltfront* (baisse du thermomètre et hausse barométrique) et *warmfront* (hausse du thermomètre et baisse barométrique).

G. JACQUOT.

Effets de l'anesthésie sur l'oxygène du sang. — II. Etude de l'effet de l'anesthésie rachidienne sur l'oxygène du sang artériel et veineux.

par John L. Shaw, Brand F. Steele et Charles A. Lamb (Boston). — *Archives of Surgery* ; vol. 35, n° 3, septembre 1937, p. 503 à 511.

Les auteurs ont vérifié par des expériences sur le chien, les travaux de SEEVERS et WATERS (1932) qui établirent que l'oxygène du sang artériel

et veineux diminuait au cours de l'anesthésie rachidienne, pratiquée, il est vrai expérimentalement et à des doses très élevées qu'on utilise rarement en clinique et les travaux plus récents de NOWAK qui, chez le chat, a constaté seulement des modifications insignifiantes du taux de l'oxygène dans le sang artériel, sous rachianesthésie.

SHAW et ses collaborateurs obtiennent les résultats suivants : l'oxygène du sang artériel augmente tandis que celui du sang veineux diminue. L'augmentation de cette différence de teneur artério-veineuse et l'anémie corrélative des poumons sembleraient indiquer une réplétion incomplète des capillaires pulmonaires.

Ces modifications seraient dues, d'après les auteurs, à une paralysie des vaso-constricteurs dans la partie du corps qui est anesthésiée et à une vaso-constriction compensatrice dans la partie du corps non anesthésiée. De toute façon elles indiquent une anoxie par stase sanguine.

Françoise THIERRY.

Intubation endo-trachéale sans l'aide de laryngoscope : recherche de la simplicité.

par W. Stanley Sykes (*Leeds*). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 3, mai-juin 1937, p. 133 à 136, 1 figure.

S. a modifié la méthode de KUNN et emploie deux doigts et un cathéter incurvé. L'extrémité laryngée du tube est faite de caoutchouc en forme de pointe. Cette extrémité de caoutchouc est prolongée par une mince enveloppe de même matière qui recouvre un mandrin métallique fait d'un ressort en spirale qui épouse la courbure de la langue et qui résiste à la pression de la gaze tassée autour de la sonde. Les cordes vocales ne sont pas en contact avec le métal.

A. JULIA.

Tumeur d'une corde vocale, consécutive à une anesthésie endo-trachéale par voie nasale.

par Michael Cohen (*Cambridge*). — *British Medical Journal* ; n° 4022, 5 février 1938, p. 283 et 284.

Une femme de 49 ans subit une cholécystectomie sous anesthésie endotrachéale au protoxyde d'azote complété par de l'éther. Intubation

« à l'aveugle » par voie nasale, effectuée après de nombreux tâtonnements (tube de Magill d'un diamètre moyen). Suites opératoires sans incident. La malade sort au bout de 31 jours.

Dix semaines après l'opération elle revient consulter parce qu'elle sent, surtout lorsqu'elle parle, « quelque chose qui bouge de bas en haut dans sa gorge » et parce que, de temps en temps, elle perd sa voix.

On constate l'existence d'une petite tumeur insérée sur la corde vocale droite. On la résèque en grande partie sous anesthésie intra-veineuse au pentothal, le reste se résorbe spontanément, si bien que 2 mois plus tard il n'y avait plus trace de tumeur.

Histologiquement, il s'agissait d'un polype fibreux de nature indéterminée.

Étant donné qu'antérieurement à l'opération il n'y avait jamais eu aucun signe laryngé, C. attribue l'apparition de cette tumeur au traumatisme provoqué par le tube endo-trachéal.

G. JACQUOT.

L'anesthésie au Wisconsin General Hospital : Statistique de trois années. I. Méthodes d'anesthésie et complications respiratoires post-opératoires.

par Ivan B. Taylor, James H. Bennett et Ralph M. Waters (Madison). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 4, juillet-août 1937, p. 187 à 192.

Les auteurs étudient sur 12.349 cas opérés en 3 années au Wisconsin General Hospital, les complications respiratoires post-opératoires, en les sériant aussi rigoureusement que possible pour en déceler les causes les plus fréquentes.

Ils répartissent en 11 tableaux les résultats de leur enquête, envisageant l'anesthésique utilisé, les techniques anesthésiques, le degré et la durée de la narcose, les diverses catégories d'opérations pratiquées et ils aboutissent aux conclusions suivantes :

En dehors des cas où une erreur dans le choix de l'anesthésique ou dans la technique utilisée peut être incriminée, cette étude montre qu'une part importante des complications pulmonaires revient aux procédés opératoires et qu'on ne pourra y apporter remède que par une coopération plus étroite entre la chirurgie et l'anesthésie, les causes principales étant : la durée et le type de l'opération, le risque de l'opération, le degré de nar-

cose nécessaire, beaucoup plus que l'anesthésie elle-même. Toutefois, ils constatent que toutes conditions étant égales d'ailleurs, le cyclopropane comparé à tous les autres agents anesthésiques, diminue la fréquence des complications pulmonaires post-anesthésiques.

Françoise THIERRY.

Pourquoi dit-on : complications pulmonaires « post anesthésiques » ?

par G. R. Osborn (*Derbshire Royal Infirmary*). —
British Medical Journal ; n° 4022, 5 février 1938, p. 279
et 280.

L'anesthésie par inhalation ne prédispose pas à la pneumonie, à moins qu'il n'existe déjà antérieurement des lésions pulmonaires. La pneumonie post-anesthésique est due, dit O., à des embolies pulmonaires partant de la région opérée. C'est au chirurgien et non à l'anesthésiste qu'il appartient d'éviter cette complication. Le terme « post-anesthésique » est impropre et laisse supposer une négligence de la part de l'anesthésiste alors que les causes réelles sont le traumatisme, la mobilisation de l'organe malade et sa septicité. Notons que O. n'est ni chirurgien, ni anesthésiste, il est anatomo-pathologiste.

Quelles sont donc les causes des complications pulmonaires ? Dans la plupart des cas elles sont, dit-il, attribuables à l'aspiration de liquides septiques ou non dans la trachée ou à des embolies. Les travaux de MYERSON (1922) et surtout ceux d'OCHSNER et NESBIT (1927) ont montré en effet avec quelle facilité les liquides peuvent pénétrer dans la trachée lorsqu'on fait une anesthésie pharyngée, même si la toux réflexe est conservée.

On pouvait s'attendre à trouver dans l'article de O. qui a été chargé d'autopsies médico-légales, des observations entraînant la conviction. Il rapporte à la vérité deux protocoles d'autopsies de sujets ayant présenté, sans avoir été opérés, des abcès du poumon, consécutifs à des affections dentaires ; ces faits sont bien connus. Deux autres autopsies montrent qu'on peut, sans être endormi, succomber à des accidents pulmonaires par aspiration de liquides, ce qui est également démontré depuis longtemps. En définitive, O. ne résout pas le problème de l'étiologie des complications pulmonaires dites « post-anesthésiques ».

G. JACQUOT.

Dispositifs pour la pratique de l'oxygénothérapie.

par **Léon Binet et Madeleine Bochet**. — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 18 février 1938, in *Bulletins et Mémoires de la Société*, an. **54**, n° 7, 28 février 1938, p. 335 à 339, 2 figures.

Les auteurs présentent deux dispositifs qu'ils ont établis :

I. — *Appareil automatique, mis en jeu par l'oxygène d'un obus et assurant à la fois la respiration artificielle et l'inhalation.*

Cet appareil combine l'action mécanique obtenue par compression pneumatique externe du thorax et de l'abdomen, avec l'inhalation d'oxygène favorable au rétablissement des fonctions normales du sujet en état de mort apparente. Il reproduit périodiquement le cycle des mouvements d'expiration et d'inspiration, à un rythme analogue à celui de la respiration normale.

II. — *Tente cabriolet.*

B. et B. ont déjà présenté à la Société d'Anesthésie et d'Analgesie (cf. *Anesthésie et Analgesie*, **2**, 1936, p. 613) un modèle de tente. Une modification récente dans le dispositif de réfrigération permet d'augmenter l'efficacité du système.

Avec un débit moyen de 8 litres à la minute, on obtient dans cette tente un taux d'oxygène voisin de 60 %, c'est-à-dire le chiffre qui leur a paru optimum pour la thérapeutique et qui, dans des expériences commencées il y a 20 ans sur des animaux et reprises actuellement, n'a présenté aucune action nocive, même après inhalation pendant un mois.

A la suite de cette communication, plusieurs orateurs signalent les heureux résultats qu'ils ont obtenus avec l'oxygénothérapie.

G. JACQUOT.

Expérience clinique de nouveaux analeptiques.

par **Charles L. Burstein et E. A. Rovenstine** (*New-York*)
— *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ;
vol. **16**, n° 3, mai-juin 1937, p. 151 à 155.

Depuis l'emploi généralisé des dérivés de l'acide barbiturique en anesthésie, l'attention a été attirée vers les agents antagonistes de l'action dépressive de ces médicaments.

Les analeptiques : métrazol, picrotoxine et coramine doivent être con-

sidérés comme des stimulants de la dépression médullaire. Leur valeur comme antidote, au cours de l'empoisonnement par un médicament hypnotique, n'est pas prouvée cliniquement.

Le métrazol semble avoir une action stimulante sur les centres cérébraux, plus efficace que celle des autres analeptiques.

La picrotoxine, donnée immédiatement après l'opération, réduit le nombre des nausées et des vomissements.

Les intoxications secondaires à des anesthésies de courte durée par des barbituriques sont améliorées par le métrazol seul.

En ce qui concerne les empoisonnements liés à l'absorption prolongée de fortes doses de barbituriques, B. et R. conseillent de donner de la picrotoxine à la dose de un milligramme par minute jusqu'à obtention d'un résultat favorable. La technique consiste à injecter dans la veine une solution glucosée à 5 % et à injecter la picrotoxine à travers le tube de caoutchouc. On complètera, si le sujet est dans le coma, par une intubation endotrachéale et par la respiration artificielle.

Les analeptiques peuvent être donnés par toutes les voies, l'intra-veineuse semble la plus favorable. Toutefois pour combattre l'absorption de doses mortelles d'hypnotique ou d'anesthésique, la respiration artificielle demeure la seule mesure efficace pour ressusciter le malade et les analeptiques n'ont de valeur que s'ils lui sont associés.

A. JULIA.

Evaluation du risque cardiaque en anesthésie dentaire.

par Milton J. Raisbeck (New-York). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 3, mai-juin 1937, p. 171 à 175.

Le chirurgien-dentiste, qui doit travailler rapidement, ne peut consacrer beaucoup de temps à l'examen de ses malades et cependant il doit s'efforcer à éviter tout accident dans son cabinet. Il se basera pour cela :

a) Sur l'interrogatoire du malade qui portera sur les modifications respiratoires constatées au cours de l'effort : gêne respiratoire lorsque le sujet monte un escalier ou se hâte, sensation de constriction thoracique parfois.

b) Sur l'examen du pouls dont la régularité est essentielle. Une légère accélération peut être attribuée à la nervosité. Les irrégularités bénignes

disparaissent lorsque le pouls s'accélère. Toute irrégularité qui persiste avec un rythme cardiaque accéléré, devra faire redouter une complication.

c) Sur la prise de la pression artérielle qui doit être normale.

A. JULIA.

**Action des divers anesthésiques sur la motilité de l'utérus gravide. —
Recherches expérimentales sur le vivant.**

par A. Costantini (Modène). — *Giornale Italiano di Anestesia e di Analgesia* ; an. 3, n° 3, septembre 1937, p. 386 à 397, 2 figures.

C. expérimente sur la lapine gravide. Huit à dix jours avant le terme de la gestation, il remplace partiellement la paroi antérieure de l'abdomen par une lame transparente de celluloid, ce qui lui permet d'étudier, en premier lieu, les mouvements physiologiques de l'utérus, puis l'action que diverses substances anesthésiques peuvent avoir sur la dynamique utérine.

La narcose par inhalation de chloroforme, d'éther ou de chlorure d'éthyle, provoque, à des degrés divers, d'abord une exagération de la motilité utérine, puis une diminution. Toutefois, l'influence du chlorure d'éthyle est moins marquée. En effet, ce produit n'a pas d'action sur la mobilité du fœtus, tandis que l'éther et le chloroforme, surtout au cours de la narcose profonde, déterminent des mouvements violents et incoordonnés du fœtus, dus probablement à un état de souffrance de ce dernier. C. en conclut que le chlorure d'éthyle doit, chez la femme enceinte, être préféré au chloroforme et à l'éther.

La rachi-anesthésie ne modifie pas la motilité du fœtus mais provoque des mouvements exagérément violents de l'utérus, à tel point que dans quelques cas, l'expérience a été suivie d'expulsion prématurée du contenu utérin. Pratiquée au cours de la grossesse, la rachi-anesthésie peut donc constituer un danger du point de vue de son évolution.

L'évipan détermine un arrêt des mouvements de l'utérus, mais pas de ceux du fœtus.

L'avertine arrête les mouvements de l'utérus et ceux du fœtus.

La novocaïne, même par voie intra-veineuse, produit des effets très minimes. On devra donc y avoir recours, de préférence, pour les interventions au cours de la grossesse.

La morphine, le préanest et la scopolamine diminuent la motilité utérine et ce dernier médicament donne lieu à des mouvements incoordonnés du fœtus.

L'adrénaline a une action excitante, on ne l'emploiera donc qu'avec prudence au cours de la grossesse.

Cet intéressant article est suivi d'une bibliographie importante

G. JACQUOT.

L'atténuation de la douleur en obstétrique par l'association paral-déhyde-alcool benzylique.

par Howard F. Kane et George B. Roth (Washington). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia*; vol. 16, n° 3, mai-juin 1937, p. 121 à 126, 10 graphiques.

Après une courte étude pharmacologique et expérimentale, K. et R. relatent que, cliniquement, ils ont obtenu, par cette méthode, un soulagement complet des douleurs dans 87,4 % et un soulagement partiel dans 4 % des cas ; dans 8 % le résultat a été nul.

Ils insistent sur l'observation minutieuse de la technique classique qu'ils décrivent en détail.

A. JULIA.

Notre expérience actuelle de l'éther divinylque.

par Probst (Breslau). — 15^e Congrès de la Südostdeutsche Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, 19-20 juin 1937, Breslau ; in *Zentralblatt für Gynäkologie*, an. 62, n° 5, 29 janvier 1938, p. 267.

P. a utilisé 200 fois l'anesthésie par l'éther divinylque (goutte à goutte, à la compresse) pour de courtes interventions en gynécologie ou en obstétrique.

Cet anesthésique dont les caractéristiques ont été maintes fois signalées dans *Anesthésie et Analgésie*, n'a aucune influence sur les contractions utérines.

VOGT est partisan de l'eunarcon en obstétrique et en gynécologie.

P. lui répond qu'il préfère l'éther divinylque aux anesthésiques intra-veineux, parce qu'il est plus gouvernable. Il n'a jamais observé d'incident avec ce produit.

G. JACQUOT.

L'anesthésie rachidienne, particulièrement en obstétrique.

par S. A. Cosgrove, P. O. Hall et W. J. Gleeson (*Jersey City*). — *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* ; vol. 16, n° 4, juillet-août 1937, p. 234 à 237.

Long plaidoyer en faveur de la rachi-anesthésie en obstétrique, basé sur une expérience personnelle de 2.789 cas en trois ans.

Il ne saurait être question d'utiliser la rachi au début du travail, ni comme méthode analgésique, mais les auteurs l'emploient quand la délivrance nécessite une intervention, pour les césariennes et dans toute la chirurgie sous-ombilicale.

Examinant la sécurité, les avantages sur les autres modes d'anesthésie, les inconvénients, les auteurs discutent des précautions qui doivent être prises, de la sélection des malades, des accidents mortels (0,071 %, 1 pour 1.349 cas). Ils concluent que la prévention contre cette méthode vient de ce qu'au début de son application, on l'a employée sans discernement et sans en connaître les limites.

Françoise THIERRY.

Mort inopinée immédiate après rachi-anesthésie pour césarienne basse ; césarienne post-mortem ; enfant vivant.

par Brochier et Ambre (*Lyon*). — Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Lyon, 7 juin 1937 ; in *Bulletin de la Société d'Obstétrique et de Gynécologie*, an. 26, n° 7, juillet 1937, p. 588 et 589.

Une femme de 30 ans est admise, à terme ; elle réclame un enfant vivant car elle a eu une basiotripsie il y a 4 ans.

La pression maxima étant à 11,5 on lui fait éphédrine + morphine, puis 10 centigrammes de scurocaïne intra-rachidiens, injectés en 3 minutes.

Une minute après la fin de la rachi : malaise, deux mouvements convulsifs de la commissure labiale et mort. Deux injections intra-cardiaques d'adrénaline, massage trans-diaphragmatique du cœur, rien n'agit.

A ce moment, le cœur fœtal bat à 50. Césarienne *post-mortem* rapide qui amène un enfant de 3.500 grammes, étonné, qu'on ranime rapidement et qui vit actuellement.

C'était la 88^e rachi des auteurs pour hystérotomie basse, les précédentes avaient donné pleine satisfaction.

G. JACQUOT.

LIVRES NOUVEAUX

Anesthesia Abstracts. Vol. I, II, III, IV.

par The Journal Club de la Section d'Anesthésie de la
Mayo Clinic (Rochester) ; Burgess Publishing Company,
Minneapolis, Minn., U. S. A. 1937.

Le *Journal Club de la Section d'Anesthésie* de la Mayo-Clinic est comparable à ce que nous appelons en France, un comité de lecture. Il se réunit toutes les semaines pour prendre connaissance des périodiques et ouvrages récents et rédiger des analyses des articles intéressant l'anesthésie.

Au lieu de laisser perdre ce travail, le *Journal Club* a eu l'idée de publier, sous la direction de John S. LUNDY, ces analyses, sous le titre d'*Anesthesia Abstracts*. Les trois premiers volumes sont parus en 1937, ils forment un total de 877 analyses (403 pages). Le quatrième volume vient de paraître.

Anesthesia Abstracts fournit une documentation importante qui est indispensable aux anesthésistes et aux chercheurs qui veulent se tenir au courant des progrès de l'anesthésie. Il complétera pour les lecteurs d'*Anesthésie* et *Analgésie*, la rubrique « *Analyses* » car le *Journal Club* a à sa disposition de nombreux périodiques qui ne nous parviennent pas encore.

G. JACQUOT.

Formulaire Astier.

7^e édition, 1 vol. in-16, 1.200 pages ; Librairie du *Monde Médical*, Vigot frères, éditeurs ; Paris, 1937.

La 7^e édition du *Formulaire Astier* a été l'objet d'une mise à jour très complète dans chacun de ses chapitres, qu'il s'agisse de la partie *Pharmacologie* ou de celle consacrée à la *Thérapeutique*.

La préface du Professeur Fernand BEZANÇON résume les mérites de cet ouvrage. « C'est vraiment, dit-il, le livre qui répond à toutes les questions de quelque nature qu'elles soient, dispense des recherches longues et parfois infructueuses, dissipe les doutes, ravive les souvenirs et offre à chaque instant le réconfort de ses précisions, la réponse aux problèmes les plus compliqués. »

G. J.

Avant et après l'opération chirurgicale.

par **L. Bobbio** (*Turin*). — 1 vol. 431 p., 64 fig. ; Unione Tipografico-Editrice Torinese, édit., Turin, 1937.

La première partie de cet intéressant ouvrage est consacrée à la préparation des malades à l'opération et spécialement à l'étude de la résistance des sujets atteints d'affections spéciales (maladies du sang, de l'appareil respiratoire et circulatoire, des reins, du foie, etc.). Les divers examens conduisent au choix de l'anesthésie.

La deuxième partie traite de la physio-pathologie de l'opération, de ce que nous appelons la maladie opératoire.

Enfin, dans la quatrième partie, B. étudie les complications immédiates et post-opératoires de l'anesthésie elle-même.

G. JACQUOT.

Le Gérant : R. BUSSIÈRE.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 17-5 1938.

